

## **СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЗАГАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ДО ДІЇ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ ВПЛИВІВ (огляд літератури і власних досліджень)**

**Львівський державний університет фізичної культури (м. Львів)**

Публікація є фрагментом НДР кафедри анатомії та фізіології Львівського державного університету фізичної культури «Моніторинг процесу адаптації висококваліфікованих спортсменів з урахуванням індивідуальних особливостей» (номер державної реєстрації 0111U001732).

При аналізі літератури з проблем адаптації організму до дії екстремальних факторів, в тому числі і граничних фізичних навантажень (ФН), неможливо обійти увагою праці канадського вченого, чие ім'я найтісніше пов'язане з термінами «адаптація», «стрес», «екстремальний вплив» – Ганса Сельє, який висунув гіпотезу про єдину «стереотипну реакцію на ушкодження», так званий загально-адаптаційний синдром (ЗАС), який протікає у декілька етапів: 1) стадія тривоги; 2) стадія резистентності і 3) стадія виснаження [12].

З часу відкриття Г. Сельє ЗАС (1936) до 70-80-х років ХХ століття вивчення процесів адаптації відбувалось, в основному, на рівні систем та їх взаємодії, з описанням етапів ЗАС (їх тривалості та змін в різних системах), які на думку Ф. З. Меерсона і М. Г. Пшеннікової, (1988), забезпечуються стрес-реалізуючими системами (адренергічною та гіпофізарно-адреналовою), що неспецифічно реагують у відповідь на різноманітні зміни в середовищі існування, гострофазовою реакцією з формуванням первинної адаптаційної відповіді на основі базового метаболізму [5, 11, 35].

Разом з тим, сучасний етап пізнання механізмів адаптації до впливу стресу знаменується переходом досліджень на нижчі ієрархічні рівні живої матерії – на тканинний, клітинний, субклітинний і молекулярний.

Так, інтегруючи існуючі знання в царині механізмів адаптації до стресу Mueller M. J. і Maluf K. S. (2002) висунули загальну теорію стресу – фізичну теорію тканинної адаптації, в якій обмежились реакцією тканин на різні за величиною і силою фізичні впливи, розділивши їх на п'ять рівнів – від атрофії до смерті, які дещо перекликаються з типами адаптаційних реакцій за Л. Х. Гаркаві та співавт. (1979). Згідно цієї теорії, тканини реагують на величину стресового фактору, змінюючи свою структуру та склад для максимального задоволення вимог, в межах певного діапазону вздовж континууму рівня стресу. А третій рівень реакції, згідно цієї теорії – рівень підвищення толерантності за механізмом розвитку співпадає

з уявленнями Ф. З. Меерсона і М. Г. Пшеннікової (1988) про довготривалу адаптацію [1, 11, 36].

На клітинному та молекулярному рівні Ф. З. Меерсон і М. Г. Пшеннікова (1988) [11] розвинули реакції-відповіді на пошкоджуючий фактор пов'язують з основними факторами стрес-реакції, такими як збільшення концентрації в цитоплазмі клітин іонів  $Ca^{2+}$ , який є стимулятором внутрішньоклітинних процесів – від скорочення і розслаблення міофібрил до участі у ключових метаболічних процесах. Однак, надмірна активація цього механізму, наприклад в кардіоміоцитах, здатна призвести до контракторного пошкодження міофібрил, до гострої серцевої недостатності і навіть до зупинки серця [5]. Також важливим патогенетичним фактором стрес-реакції, на думку цих авторів, яку підтримує цілий ряд вчених [5, 6, 11, 14, 15, 24, 45, 49] є посилений викид так званих гормонів стресу (катехоламінів (КА), вазопресину та інших), які, впливаючи на активність ліпаз і фосфоліпаз, сприяють надмірній інтенсифікації перекисного (вільнорадикального) окислення ліпідів (ПОЛ), що веде до пошкодження ліпідного шару біологічних мембран клітини і субклітинних структур, особливо коли активація ПОЛ супроводжується пригніченням антиоксидантного захисту (АОЗ) [5, 11, 14, 21, 39, 50].

Численні дослідження довели, що ПОЛ відіграє надзвичайно важливу роль в процесах адаптації. Тобто, ПОЛ, з одного боку, бере участь в регуляції фізико-хімічного стану клітинних мембран і субклітинних структур, а також забезпечує мобілізацію резервів організму, підтримує енергетичний потенціал і метаболічний гомеостаз біологічної системи при звичайній функціональній активності і під час адаптації [14], а з другого боку – надмірна ліпопероксидація порушуючи білково-ліпідну взаємодію, веде до деструктивних процесів в клітинних мембранах, що дискоординує роботу мембранозв'язаних ферментів і трансформує адаптаційні механізми у патогенетичні [14, 22], і супроводжує всі патологічні процеси в організмі, створюючи, в залежності від тяжкості перебігу захворювання, виражений синдром ліпопероксидації [32, 50]. При вивченні впливу граничних ФН у наших дослідженнях, поряд з іншими функціонально-метаболічними змінами, також виявлено порушення спряженості між про- та антиоксидантними реакціями в організмі

спортсменів, що може бути підґрунтям для розвитку процесів перетренування та дезадаптації [8].

В даний час нагромадилось багато даних, що свідчать про участь активних форм кисню (АФК) в механізмах клітинної проліферації, пухлинної трансформації клітин та їх запрограмованої загибелі (апоптозу) [20, 23, 25]. Вважається, що окислювальний стрес середньої інтенсивності, викликаний  $O_2$  і  $H_2O_2$ , стимулює проліферацію, в той час як високі концентрації АФК індукують загибель клітин [41].

В останні три десятиліття і в спортивній медицині з'явилися дослідження, які також пов'язують негативні впливи надмірних ФН на організм спортсменів з результатами розвитку гіпоксії, оксидативного стресу і розвитком вільнорадикального пошкодження [25, 34]. Хоча джерела АФК під час тренування продовжують обговорюватися, в даний час добре відомо, що за умов надмірних ФН в організмі утворюється значна кількість АФК та активних форм азоту (АФазоту). Важливо зазначити, що інтенсивні і тривалі ФН можуть призвести до окислювального пошкодження білків і ліпідів міоцитів. Крім того, окислювачі можуть модулювати число клітинних сигнальних шляхів і регулювати експресію деяких генів в еукаріотичних клітинах, що спричиняє зміни в транскрипційній стабільності мРНК і веде до зміни структури та функції білків. Високий рівень АФК сприяє скорочувальній дисфункції і призводить до м'язової слабкості та втоми [40].

Однією з ключових ланок у патофізіології окисного стресу є оксид азоту ( $NO$ ) [17]. В організмі  $NO$  синтезується клітинами з амінокислоти L-аргініну і каталізується ферментом  $NO$ -синтазою ( $NOS$ ), яка приєднує молекулярний кисень до кінцевого атома азоту в гуанідиновій групі L-аргініну [27]. Хоча  $NO$  може продукуватися майже всіма тканинами організму, за нормальних умов найбільше  $NOS$  міститься в нервовій тканині.  $NO$  контролює осциляторну активність нейронів і модулює міжнейрональні комунікації, синаптичну пластичність, стан рецепторів, внутрішньоклітинну передачу сигналу, вивільнення нейротрансмітерів [2, 27].

З трьох, на сьогодні ідентифікованих ізоформ  $NOS$ , названих згідно з типом клітин, де вони були вперше виявлені ( $nNOS$  – нейрональна, або мозкова ( $vNOS$ );  $iNOS$  – індуцибельна, або макрофагальна ( $mNOS$ ) і  $eNOS$  – ендотеліальна) і мають свої особливості як у механізмах дії, так і в біологічному значенні для організму [2]. Ізоформа  $iNOS$  відіграє надзвичайно важливу роль у патогенезі багатьох екстремальних станів [2, 9, 43]. Інтенсивна і тривала активація  $iNOS$ , яка є кальцій незалежною, при сильному стресовому впливі супроводжується могутнім посиленням біосинтезу  $NO$ , який проявляє несприятливу дію, включаючи стійку вазодилатацію, гіпотензію та гіпореактивність до судинозвужувальних агентів [43]. При активації  $iNOS$ , особливо багато якої виявлено у макрофагах, нейтрофілах, кардіоміоцитах, гепатоцитах, продукція  $NO$  може в 1000 разів перевищувати кількість оксиду азоту, що продукується конститутивною  $NOS$ , яка постійно знаходиться в

цитоплазмі і залежить від концентрації кальцію та кальмодуліну [26]. Індукуючими агентами для  $iNOS$  є ендотоксин,  $\gamma$ -інтерферон, інтерлейкін-1 ( $IL-1$ ) і фактор некрозу пухлини- $\alpha$  ( $TNF-\alpha$ ) [33]. Активовані  $\gamma$ -інтерфероном і ліпополісахаридами макрофаги продукують високі концентрації  $NO$ , які не діють через  $\alpha$ АМФ, але виявляють пряму цитотоксичну та імуногенну дію [27]. Під впливом  $NO$  відбувається різка вазодилатація, посилюється судинна проникність, формується набряк та посилюється розвиток запальної реакції [43]. При цьому оксид азоту з'єднується з супероксидом, утворює пероксинітрит аніон ( $ONOO^-$ ), який індукує пошкодження ДНК і мутацію [29], а також бере участь у реалізації окисного стресу [29, 32].

Поряд з тим, що АФК і АФазоту вважають безпосередніми деструктивними чинниками клітин і тканин за умов гострого стресу [2, 9, 32, 43], окремі автори розглядають дані медіатори як третинні, так як їх продукція знаходиться під контролем прозапальних цитокінів – білків активованих клітин імунної системи, які забезпечують міжклітинні взаємодії, основними функціями яких є регуляція захисних реакцій на місцевому і системному рівні, а також регуляція окремих нормальних фізіологічних функцій, ембріогенезу, закладки і розвитку органів імунної системи [49]. Разом з тим, гостра запальна реакція ініціюється внаслідок активації тканинних макрофагів і секреції ними запальних цитокінів ( $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ ,  $TNF-\alpha$ ), які є причиною локальних і системних змін за розвитку гострої запальної відповіді [16, 49].

Так, Suzuki K. та співавт. (1999) висловили навіть нову (розширену відносно «класичної» теорії Уолтера Кеннона і Ганса Сельє) концепцію теорії стресу у вигляді синдрому системної відповіді запалення ( $SIRS$ ), яка об'єднує важкі клінічні захворювання, такі як, опіки, шок, системні інфекції, респіраторний дистрес-синдром, гострий панкреатит, інфаркт міокарду на основі системної гіперцитокінемії. Пошкодження тканин при цих патологіях відбувається через активацію цитокінами циркулюючих нейтрофілів, які посилено продукують лізосомальні ферменти і АФК, що негативно впливає на мікроциркуляцію і пошкоджує тканини [40]. Клінічно за цих умов спостерігається наявність двох або більше факторів: 1) температура тіла вища за  $38^\circ C$ ; 2) ЧСС вища за 90 ск./хв.; 3) частота дихання (ЧД) більша, ніж 20 екск./хв.; 4) кількість лейкоцитів вища, ніж  $12 \times 10^6$  Г/л або нижча, ніж  $4 \times 10^6$  Г/л, а також 5) незрілі клітини (групи нейтрофілів) переважають 10% (зсув формули вліво). Така розширена теорія стресу –  $SIRS$ , на думку авторів, пояснює також механізми порушення гомеостазу за умов сильних фізичних напружень. Так як, наприклад, у наших дослідженнях, при вивченні впливу граничних ФН у вигляді одноразового велоергометричного навантаження зростаючої потужності «до відмови», поряд із підвищеною ЧСС та ЧД, також виявлено лейкоцитоз із ще більшими зрушеннями лейкограми відразу після роботи (анеозинофілією, моноцитозом, збільшеною кількістю паличкоядерних нейтрофілів до 20%) [7], а такі тривалі ФН як

марафон повністю відповідають всім вище переліченим вимогам до SIRS. Разом з тим, ФН призводять до «більш пізнього розвитку» пошкоджень і запальних процесів з порушенням ультраструктури м'язів в результаті інфільтрації нейтрофілів і викидом в кровообіг міоцелюлярних білків, таких як креатинкіназа і міоглобін. При цьому нейтрофілія із сзвом вліво, а також підвищена здатність продукувати АФК були зареєстровані вже після 60 хв. вправи на витривалість (МПК > 60%), що сприяє думці про посередництво мобілізованих нейтрофілів у пошкодженні м'язів після ФН, як і у випадку SIRS [49].

У спортивній медицині також є й інші спроби трактування фізіологічних механізмів адаптації до надмірного стресу, зокрема при ФН, з позиції впливу цитокінів. Так, Smith L. L. (2000) висунув гіпотезу цитокінів, згідно якої значна кількість прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), зумовлюючи системне запалення, координує реакцію всього організму: впливає на функціональний стан ЦНС, регулює функцію печінки (підтримує глюконеогенез, синтез білків гострої фази, а також катаболічні процеси) і впливає на імунітет [46].

Отже, будь-якої природи гострий стрес викликає в організмі гострофазову відповідь, що об'єднує в собі ряд послідовних гематологічних, неврологічних та вегетативних реакцій, які є основою адаптаційних змін [16, 22, 34, 41, 50]. Складовою відповіді гострої фази є стрес-реалізуюча реакція імунно-нейро-ендокринної системи, яка індукована генною експресією, синтезом «стрес-білків» та імунних медіаторів, в першу чергу – IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$ , які відіграють роль тригерних механізмів стрес-відповіді [3]. Тригерні цитокіни діють безпосередньо на нейросекреторні клітини гіпоталамусу, стимулюючи синтез та вивільнення кортиколіберину – кортикотропін-релізінг-гормону (КРГ), а потім – АКТГ і тим самим спричиняють активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі [10, 39], результатом активації якої є підвищення рівня кортикостероїдів, насамперед кортизолу [24].

При короткочасному впливі підвищені концентрації КРГ мобілізують організм на боротьбу зі стресом. Разом з тим, тривала дія підвищених концентрацій КРГ призводить до розвитку стану дистресу – хронічної тривоги, виснаження, оскільки надмірні гормональні зміни викликають комплекс циркуляторних та метаболічних порушень, і стрес-відповідь імунно-нейро-ендокринної системи, що первинно є адаптаційною, незабаром починає брати участь у механізмах патологічного процесу. Зокрема, кортикостероїди спричиняють пригнічення протиапоптозного фактора bcl-2 [24], а КА викликають у клітинних мембранах стан «гіпервідновленості» та сприяють генерації великої кількості вільних радикалів, що призводить до розвитку деструктивних процесів в клітинах організму [14, 38], зумовлених спряженим впливом «стрес-реалізуючих» систем.

Крім стрес-реалізуючих систем, Ф. З. Меерсон і М. Г. Пшеннікова (1989) висунули гіпотезу про наявність в організмі «стрес-лімітуючих систем» [11], які забезпечують як центральну, так і периферичну

регуляцію розвитку стрес-реакції шляхом гальмування виходу рилізінг-факторів і як наслідок – зниження рівня КА і кортикостерону. На думку цих авторів, справедливе припущення про те, що спряження стрес-реалізуючих і стрес-лімітуючих факторів забезпечує підвищення адаптаційних можливостей до повторних стресових впливів. За таких умов організм може опинитися захищеним не лише від даної стресової ситуації, а й від багатьох факторів зовнішнього середовища, дія яких блокується стрес-лімітуючими системами [5]. Захисні механізми адаптації до стресових ситуацій розглядаються науковцями у вигляді комплексу нейро-гормональних і клітинних регуляторних змін. Одні з них включають систему гама-аміномасляної кислоти (ГАМК-ергічну гальмівну систему) мозку, систему простагландинів та арахідонової кислоти, а також систему антиоксидантів (токоферолі, стероїди, аскорбінову кислоту та ряд інших вітамінів), а інші – активацію синтезу нуклеїнових кислот і білків, які ведуть, в першу чергу, до збільшення швидкості транскрипції РНК на структурних генах ДНК в ядрах клітин, відповідальних за адаптацію. Не виключається участь в цих процесах і нейропептидів, зокрема, опіоїдів, субстанції Р, дельта-пептиду сну тощо [4]. Найбільш активним представником системи ендогенних опіоїдних пептидів є b-ендорфін. Цей нейропептид здатний обмежувати стрес-реалізуючі впливи гіпоталамо-гіпофізарної ділянки та здійснювати гальмівний вплив на нейросекреторні клітини гіпоталамусу, що призводить до пригнічення вивільнення з них кортиколіберину [10].

Багаторічні дослідження свідчать про значну роль у формуванні захисних ефектів адаптації стрес-лімітуючих систем, до яких належить і антиоксидантна система [14]. Ланка АОЗ в механізмі захисних процесів є провідною і найбільш потужною, оскільки антиоксидантні реакції запобігають не тільки розвитку вільнорадикальних процесів, нагромадженню супероксид-аніонів та пероксидів, але й підтримують високу активність окисно-відновних реакцій, забезпечують елімінацію кінцевих кисневих метаболітів із залученням їх до неенергетичного обміну і активації процесів синтезу [28].

Важливу роль у реалізації антирадикального та антипероксидного захисту клітин відіграє глутатионова система [42]. Узгоджена дія всіх її компонентів (відновленого глутатіону, глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази, глутатіонредуктази) сприяє встановленню оптимального рівня пероксидних сполук і збереженню антиоксидантного гомеостазу. Згідно з даними останніх досліджень, можна припустити неспецифічний характер змін вмісту тіолових сполук у тканинах унаслідок дії на організм екстремальних факторів, а також участь їх у формуванні адаптаційних процесів [14]. Відомо, що функціонування неферментативної і ферментативної ланок системи АОЗ залежить від фонду донорів водню. Внутрішньоклітинні запаси NADPH забезпечують підтримання глутатіону у відновленому стані і, таким чином, впливають на стан глутатионового редокс-циклу [4].

Важливе значення у підсиленні потужності стрес-лімітуючих систем належить мідь-вмісному білку плазми крові – церулоплазмину (ЦП, феро- $O_2$ -оксидоредуктаза) (глікопротеїд), який синтезується гепатоцитами і каталізує окислення поліфенолів і поліамідів в плазмі. Поряд з тим, що у ЦП наявні декілька ферментативних властивостей, які забезпечують деструкцію АФК (фероксидаза, супероксиддисмутаза, глутатіон-залежна пероксидаза, NO-оксидаза), слід відзначити здатність ЦП модулювати активність білків, що беруть участь у запаленні, за рахунок білок-білкових взаємодій з широким спектром протеїнів [44]. На сьогодні описаний ряд білків, які взаємодіють з ЦП: лактоферин (ЛФ), мієлопероксидаза, серпроцидини (еластаза, катепсин G, протеїназа 3, азурицидин), матриксні металопротеїнази 2 і 12, еозинофільна пероксидаза та 5-ліпоксигенази [44, 48]. ЦП використовується в терапії як антиоксидант, стимулятор гемопоезу при імунодепресії та інтоксикації, оскільки ЦП є «чистильником» не тільки АФК, але і потенційно токсичних прозапальних білків [44].

Нині обґрунтовано також уявлення про систему генерації NO як про відособлену стрес-лімітуючу систему [29, 43]. Вона активується у випадку дії на організм різних стрес-чинників і в процесі адаптації до повторних впливів стимулів середовища. Оксид азоту знижує викид і продукцію стрес-гормонів, здатний обмежувати стресові ушкодження організму. Так, за умов введення екзогенних інгібіторів синтезу NO знижується стійкість організму до дії стрес-чинників, а також адаптивні можливості організму. Зокрема, при вивченні впливу блокади стрес-лімітуючої системи оксиду азоту введенням шурам інгібітору NO-синтази Nw-nitro-L-arginine (L-NNA) в дозі 20 мг/кг, призводило до дефіциту утворення NO і зниження стійкості організму до стресових чинників. Як правило, збільшення продукції NO відбувається за умов дії короточасних або помірних стресорів, а зниження його утворення виявлено в умовах тривалої дії стрес-чинників [17].

Разом з тим, в літературі є достатньо даних, які спростовують прагнення Ф. З. Меерсона і М. Г. Пшеннікової (1988) та інших дослідників обмежити стрес «зсередини». Зокрема, згідно з даними Х. Leinekugel (1995), нагромадження при ФН ГАМК або серотоніну вразі викликає порушення в роботі вегетативних систем забезпечення м'язової діяльності, що свідчить в більшій мірі про негативний вплив цих агентів на організм при стресі, ніж їх участі в «роботі» «стрес-лімітуючих систем» [11, 31]. Побічно спростовують гіпотезу про наявність та функціонування в організмі «стрес-лімітуючих систем» результати тривалого моніторингу І. Д. Суркіною зі співавт. (1994) за спортсменами-весалярми. Вивчення змін рівня кортизолу в крові та ряду імунологічних показників дозволив їм виключити участь «стрес-лімітуючих систем» в процесі адаптації зазначених спортсменів до тренувальних навантажень [13]. Поряд з цим, на думку вищезгаданих дослідників, поза всяким сумнівом, зазначені вище, як втім і

інші біологічно активні речовини організму, перелік яких в останні десятиліття зростає завдяки глибокому вивченню механізмів розвитку ЗАС на клітинному та молекулярному рівнях, не можуть не робити свого впливу на перебіг адаптаційних процесів.

В останні десятиліття постійно з'являються повідомлення про нові регуляторні пептиди, що володіють поліфункціональною активністю, такі як простагландини та їх метаболіти [5], інтерлейкіни [19] і багато інших, вивчення яких ще не завершено, а перспективи використання в лікувальному процесі при різних патологічних станах уточнюються.

Акцентують на себе увагу ряд досліджень, які розкривають молекулярні механізми впливу білків теплового шоку на перебіг стресових реакцій за умов екстремальних впливів [30, 37, 47]. Зокрема, дослідженнями Naito H. та співавт. (2000) встановлено, що білки теплового шоку є додатковими протекторами від оксидативного стресу, індукованого ФН і впливають на фізичну працездатність, оскільки зростання концентрації білка теплового шоку 72 (HSP72) веде до зниження швидкості атрофії м'язів. Вчені вважають, що HSP72 і ряд інших білків стресу відіграють роль в боротьбі з м'язовою атрофією, яка індукується зниженням скоротливої активності [37]. Крім того, на думку Smolka M. B. (2000), білки теплового шоку шляхом ремонту і підтримки згортання білка можуть доповнювати захист клітини від АФК, які посилено утворюються при значних м'язових скороченнях, особливо за умов, коли продукція АФК перевершує антиоксидантний потенціал [47].

Kregel K. C. (2002) стверджує, що клітини, практично усіх організмів, здатні реагувати на дію різних екстремальних впливів швидким синтезом певного набору поліпептидів – білків теплового шоку (HSPs), точні функції яких на сьогодні невідомі, але є чимало свідчень, що ці білки стресу мають найважливіше значення для виживання організму в умовах нормальних і підвищених температур, експресія яких починається у відповідь на зростання температури або інші клітинні стреси [30] (**рис.**).

Білки теплового шоку також мають сильні цитропротекторні властивості і ведуть себе як молекулярні шаперони для інших клітинних білків, що здатні впливати на фолдинг білків і транслокацію синтезованих білків всередині клітини, а також на рефолдинг пошкоджених (стрес-денатурованих) **білків** та відіграють важливу роль у розвитку термотолерантності та захисті від пошкодження клітин, пов'язаних зі стресами, таких як ішемія, цитокіни та енергетичне виснаження. Ці спостереження дозволяють допустити, що HSPs відіграють важливу роль у регуляції клітинного гомеостазу як за нормальних умов, так і при стресових реакціях (**рис.**).

Вважають, що HSPs можуть бути важливими факторами зміни клітинних реакцій при дії різних фізіологічних чинників, таких як гіпертермія, фізичні вправи, окислювальний стрес, метаболічні проблеми, а також старіння [18, 30].

Таким чином, у формуванні стресових станів найбільшу роль відіграють наступні нейрогуморальні



**Рис. Схематичне зображення цитопротекторних властивостей білків теплового шоку (HSP) за умов стресу (за даними літератури).**

підсистеми: адреномедулярна, пітуїтарнотиреоїдна, пітуїтарноадренокортикальна, пітуїтарногонадна, соматотропна, які вступають в складні взаємини, як «по вертикальній осі», так і «по горизонтальній осі». Розвиток стресової реакції та її результат багато в чому зумовлюються співвідношенням стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих медіаторів, оптимальною взаємодією ліберинів і статинів на гіпоталамічному рівні, сімейства тропінів – на гіпофізарному, гормонів залоз-мішеней – на тканинно-рецепторному. У цих умовах важливу роль відіграє механізм зворотного зв'язку в гормональній регуляції [12].

Разом з тим, при розгляді механізмів, що зумовлюють адаптацію організму до дії екстремальних впливів різного характеру, згідно з уявленнями Ф. З. Мейерсона (1993), виявляються три головні закономірності, що розвиваються в організмі при адаптації до стресу: по-перше, адаптивне збільшення потенційної потужності стрес-реалізуючих систем; по-друге, зниження ступеня включення таких систем, тобто зменшення стрес-реакції при повторенні стресових ситуацій і по-третє, зниження реактивності нервових центрів і виконавчих органів до медіаторів і гормонів стресу – їх своєрідна десенситизація [5, 11, 15, 36].

Отже, аналіз літератури показує, що питання розвитку механізмів адаптації

до стресових факторів, в тому числі і до значних ФН, далі актуальне і далеке від свого вирішення, оскільки в екстремальних умовах гомеостаз динамічної системи порушується з розвитком безлічі перехідних адаптаційно-компенсаторних реакцій, які забезпечують перехід порушеного гомеостазу на новий стаціонарний рівень функціонування, що досягається результатом роботи різних органів і функціональних систем організму, в роботі яких постійно з'являються нові дані, оскільки різними дослідниками вони вивчаються під різними кутами зору.

### Література

1. Гаркави Л. Х. Адапционные реакции и резистентность организма. / Л. Х. Гаркави, Квакина Е. Б., Уколова М. А. – Ростовский ун-т, Ростов-на Дону, 1979. – 224 с.
2. Гарматина О. Ю. Индуцибельная синтаза оксида азота при патологии сердца (обзор литературы и собственных исследований) / О. Т. Гарматина, М. Н. Ткаченко, А. А. Мойбенко // Журнал АМН України. – 2005. – № 4. – С. 645-659.
3. Гитель Е. П. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза / Е. П. Гитель, Д. Е. Гусев, Е. Г. Пономарь // Клиническая медицина. – 2006. – № 6. – С. 10-16.
4. Гончар О. О. Адаптація глутатіонової системи серця щурів до дії гострого стресу під впливом різних режимів гіпоксичних тренувань / О. О. Гончар, І. М. Маньковська // Український біохімічний журнал. – 2007. – Т. 79, № 3. – С. 79-85.
5. Ерюхин И. А. Экстремальное состояние организма. Элементы теории и практические проблемы на клинической модели тяжелой сочетанной травмы / И. А. Ерюхин, С. А. Шляпников. – С. Пб.: Эскулап, 1997. – 296 с.
6. Изатулин В. Г. Адаптивно-компенсаторные морфофункциональные изменения в надпочечниках в преморбидный период суицидальных отравлений / В. Г. Изатулин, И. Е. Голуб, А. В. Изатулин, О. Н. Шашкова // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 9. – С. 87-88.
7. Коритко З. І. Особливості реакції показників системи крові у легкоатлетів-бігунів різної кваліфікації в умовах граничних фізичних навантажень / З. І. Коритко // Перспективи медицини та біології. – 2011. – № 1. – С. 82-88.
8. Коритко З. І. Адаптаційні зміни кисневозалежного енергетичного обміну у бігунів різної кваліфікації за умов граничних фізичних навантажень / З. І. Коритко // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. 3. – С. 133-137.
9. Лутай М. І. Взаємозв'язок між дисфункцією ендотелію і толерантністю до фізичного навантаження / М. І. Лутай, В. А. Слободський, О. О. Немчина [та ін.] // Український медичний часопис. – 2005. – Т. IX-X, № 5(49). – С. 102-104.
10. Малахов В. О. Стрес-реакція імунейроендокринної системи в умовах гострої церебральної ішемії / В. О. Малахов, В. О. Монастирський // Міжнародний неврологічний журнал. – 2011. – № 3(41). – Режим доступу: <http://neurology.mif-ua.com/archive/issue-17830/article-17858/>.
11. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
12. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме / Г. Селье. – М.: Медгиз, 1960. – 254 с.

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

13. Суркина И. Д. Влияние стимуляции иммунно-интерфероногенеза на процессы адаптации к физической нагрузке. Участие эндокринной системы / И. Д. Суркина, Е. П. Готовцева, О. Н. Ватагина [и др.] // Вестник спортивной медицины России. – 1994. – № 1-2. – С. 10-16.
14. Тимочко М. Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах / М. Ф. Тимочко, О. П. Єлісеєва, Л. І. Кобилінська, І. Ф. Тимочко. – Львів : Місіонер, 1998. – 142 с.
15. Футорний С. М. Стрес як атрибут сучасних спортивних навантажень / С. М. Футорний // Вісник Ченігівського державного університету. Серія: Педагогічні науки. Фізичне виховання і спорт. – 2008. – Вип. 5. – С. 119-122.
16. Baker J. S. Metabolic implications of resistive force selection for oxidative stress and markers of muscle damage during 30 s of high-intensity exercise / J. S. Baker, D. M. Bailey, D. Hullin [et al.] // European journal of applied physiology. – 2004. – Vol. 92. – P. 321-327.
17. Banfi G. Plasma oxidative stress biomarkers, nitric oxide and heat shock protein 70 in trained elite soccer players / G. Banfi, A. Malavazos, E. Iorio // European journal of applied physiology. – 2006. – Vol. 96, Issue 5. – P. 483-486.
18. Bergeron M. F. Erythrocyte sickling during exercise and thermal stress / M. F. Bergeron, J. G. Cannon, E. L. Hall, A. Kutlar // Clinical Journal of Sport Medicine. – 2004. – Vol. 14, Issue 6. – P. 354-358.
19. Cannon J. G. Physiological mechanisms contributing to increased interleukin-1 secretion / J. G. Cannon, W. J. Evans, V. A. Hughes [et al.] // Journal of Applied Physiology. 1986. – Vol. 61, Issue 5. – P. 1869-1874.
20. Evans J. L. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance / J. L. Evans, B. A. Maddux, I. D. Goldfine // Antioxidants & Redox Signaling. – 2005. – Vol. 7, Issue 7-8. – P. 1040-1052.
21. Fatouros I. G. Oxidative stress responses in older men during endurance training and detraining / I. G. Fatouros, A. Z. Jamurtas, V. Villiotou // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2004. – Vol. 36, Issue 12. – P. 2065-2072.
22. Fisher-Wellman K. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history / K. Fisher-Wellman, R. Bloomer // Dynamic Medicine. – 2009. – Vol. 8, Issue 1. – P. 1-25.
23. Gibbs C. R. Effects of acute exercise on hemorheological, endothelial, and platelet markers in patients with chronic heart failure in sinus rhythm / C. R. Gibbs, A. D. Blann, M. Edmunds [et al.] // Clinical cardiology. – 2001. – Vol. 24, Issue 11. – P. 724-729.
24. Herbert J. Do corticosteroids damage the brain? / J. Herbert, I. M. Goodyer, A. B. Grossman [et al.] // Journal of Neuroendocrinology. – 2006. – Vol. 18. – P. 393-411.
25. Hou T. D. Beta-endorphin suppresses release of thyrotropin-releasing hormone in rat hypothalamus during acute hypoxia exposure / T. D. Hou, J. Z. Du // Acta Pharmacologica Sinica. – 2002. – Vol. 23, Issue 10. – P. 878-881.
26. Ignarro L. J. Biosynthesis and metabolism of endothelium derived nitric oxide / L. J. Ignarro // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. – 1990. – Vol. 30. – P. 535-560.
27. Kawashima S. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis / S. Kawashima, M. Yokoyama // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2004. – Vol. 24 (6). – P. 998-1005.
28. Knez W. L. Oxidative stress in half and full Ironman triathletes / W. L. Knez, D. G. Jenkins, J. S. Coombes // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2007. – Vol. 39, Issue 2. – P. 283-288.
29. Kojda G. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure / G. Kojda, D. Harrison // Cardiovascular Research. – 1999. – Vol. 43 (3). – P. 562-571.
30. Kregel K. C. Invited review: Heat shock proteins: Modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance / K. C. Kregel // Journal of applied physiology. – 2002. – Vol. 92, Issue 5. – P. 2177-2186.
31. Leinekugel X. Synaptic GABA(A) activation induces Ca<sup>2+</sup> rise in pyramidal cells and interneurons from rat neonatal hippocampal slices / X. Leinekugel, V. Tseeb, Y. Ben-Ari, P. Bregestovski // Journal Physiology. – 1995. – Vol. 487. – P. 319-329.
32. Manukhina E. B. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia / E. B. Manukhina, H. F. Downey, R. T. Mallet // Experimental biology and medicine. – 2006. – Vol. 231. – P. 343-365.
33. Martin C. Effect of NO synthase inhibition on myocardial metabolism during moderate ischemia / C. Martin, R. Schulz, H. Post [et al.] // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. – 2003. – Vol. 284, Issue 6. – P. H2320-H2324.
34. Martin J. The effect of high intensity hypoxic training on sea-level swimming performances / J. Martin, M. Huub, D. Benjamin // Journal of Applied Physiology. – 2002. – Vol. 93, Issue 10. – P. 1215-1226.
35. McEwen B. S. Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load / B. S. McEwen // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1998. – Vol. 840, Issue 1. – P. 33-44.
36. Mueller M. J. Tissue adaptation to physical stress: a proposed «Physical Stress Theory» to guide physical therapist practice, education, and research / M. J. Mueller, K. S. Maluf // Physical Therapy. – 2002. – Vol. 82, Issue 4. – P. 383-403.
37. Naito H. Heat stress attenuates skeletal muscle atrophy in hindlimb-unweighted rats / H. Naito, S. K. Powers, H. A. Demirel [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 2000. – Vol. 88, Issue 1. – P. 359-363.
38. Pajovic S. B. Neuroendocrine and oxidoreductive mechanisms of stress induced cardiovascular diseases / S. B. Pajovic, M. B. Radojicic, D. T. Kanazir // Physiological Research. – 2008. – Vol. 57, № 3. – P. 2-15.
39. Peake J. Neutrophil activation, antioxidant supplements and exercise-induced oxidative stress / J. Peake, K. Suzuki // Exercise Immunology Review. – 2004. – Vol. 10, Issue 2. – P. 129-141.
40. Powers S. K. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production / S. K. Powers, M. J. Jackson // Physiological reviews. – 2008. – Vol. 88, Issue 4. – P. 1243-1276.
41. Radak Z. Exercise, oxidative stress and hormesis / Z. Radak, H. Y. Chung, E. Koltai [et al.] // Ageing research reviews. – 2008. – Vol. 7, Issue 1. – P. 34-42.
42. Rietjens G. J. Physiological, biochemical and psychological markers of strenuous training-induced fatigue / G. J. Rietjens, H. Kuipers, J. J. Adam [et al.] // Journal of Sports Medicine. – 2005. – Vol. 26. – P. 16-26.

43. Rush J. W. Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity / J. W. Rush, S. G. Denniss, D. A. Graham // Canadian journal of applied physiology. – 2005. – Vol. 30. – P. 442-474.
44. Sabatucci A. Structural characterization of the ceruloplasmin: lactoferrin complex in solution / A. Sabatucci, P. Vachette, V. B. Vasilyev [et al.] // Journal of Molecular Biology. – 2007. – 371 (4). – P. 1038-1046.
45. Smith C. J. Variability of the systemic acute phase response after ischemic stroke / C. J. Smith, H. S. Emsley, A. Vail // Journal of the Neurological Sciences. – 2006. – Vol. 251, № 1. – P. 77-81.
46. Smith L. L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? / L. L. Smith // Medicine & Science in Sports & Exercise. – 2000. – Vol. 32. – P. 317-331.
47. Smolka M. B. HSP72 as a complementary protection against oxidative stress induced by exercise in the soleus muscle of rats / M. B. Smolka, C. C. Zoppi, A. A. Alves [et al.] // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2000. – Vol. 279. – P. 1539-1545.
48. Sokolov A. V. Effect of lactoferrin on oxidative features of ceruloplasmin / A. V. Sokolov, K. V. Ageeva, M. O. Pulina // Biometals. – 2009. – V. 22 (3). – P. 521-529.
49. Suzuki K. Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage / K. Suzuki, M. Totsuka, S. Nakaji [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 1999. – Vol. 87. – P. 1360-1367.
50. Vincent A. M. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy / A. M. Vincent, J. W. Russell, P. Low, E. L. Feldman // Endocrine reviews. – 2004. – Vol. 25. – P. 612-628.

**УДК** 612. 014-0. 18,017+612. 122-124,125+612. 396-398: 616-01/099

### **СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЗАГАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ДО ДІЇ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ ВПЛИВІВ (огляд літератури з елементами власних досліджень)**

**Коритко З. І.**

**Резюме.** В огляді проаналізована класична і сучасна література з питань механізмів адаптації організму до дії екстремальних факторів і викладені різні теорії стресу, охарактеризовані основні стрес-реалізуючі та стрес-лімітуючі системи, розглянуті молекулярні механізми їх реалізації. Показано, що адаптація до стресових факторів, в тому числі і до значних фізичних навантажень, досягається результатом роботи безлічі органів і функціональних систем організму і є гомеостатичною та морфологічною реакцією на рівні цілісного організму, спрямованою на збереження сталості внутрішнього середовища.

**Ключові слова:** стрес, адаптація, екстремальний вплив, стрес-реалізуючі та стрес-лімітуючі системи.

**УДК** 612. 014-0. 18,017+612. 122-124,125+612. 396-398: 616-01/099

### **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОБЩИХ МЕХАНИЗМАХ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К ДЕЙСТВИЮ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ (обзор литературы и собственных исследований)**

**Корытко З. И.**

**Резюме.** В обзоре проанализирована классическая и современная литература по вопросам механизмов адаптации организма к действию экстремальных факторов и изложены различные теории стресса, охарактеризованы основные стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы, рассмотрены молекулярные механизмы их реализации. Показано, что адаптация к стрессовым факторам, в том числе и к значительным физическим нагрузкам, достигается результатом работы множества органов и функциональных систем организма и является гомеостатической и морфологической реакцией на уровне целостного организма, направленной на сохранение постоянства внутренней среды.

**Ключевые слова:** стресс, адаптация, экстремальное влияние, стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы.

**UDC** 612. 014-0. 18,017+612. 122-124,125+612. 396-398: 616-01/099

### **Modern Views on the General Mechanisms of Adaptation to Extreme Conditions Action (Review of the Literature and Our Own Research)**

**Korytko Z. I.**

**Abstract.** The review analyzed classical and modern literature on the mechanisms of adaptation to extreme factors and presented various theories stress. It is shown that the current stage of knowledge of the mechanisms of adaptation to the effects of stress characterized by the transition of research to lower hierarchical levels of living matter – the tissue, cellular, subcellular and molecular .

Described by the general theory of stress – physical theory of tissue adaptation (Mueller M. J. and Maluf K. S., 2002). It characterizes the response of tissues to different in size and strength physical effects, which are divided into five levels – from atrophy to death.

We describe a new, expanded relative to the «classical» theory of Walter Cannon and Hans Selye, (Suzuki K. et al., 1999) concept of the theory of stress as a syndrome of systemic inflammatory response (SIRS), which combines severe clinical conditions such as burns, shock, systemic infection, respiratory distress syndrome, acute

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

---

---

pancreatitis, myocardial infarction based on systemic tissue damage through activation of cytokines circulating neutrophils to produce enhanced lysosomal enzymes and reactive oxygen species.

In the literature review described the main in carrying stress and stress- limiting systems examined molecular mechanisms for their implementation. The main «stress – realizing» systems include: 1) excessive activity of lipid peroxidation; 2) increased biosynthesis of nitric oxide; 3) activation of tissue macrophages and their secretion of inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), which cause local and systemic changes in the development of acute inflammatory response.

The main «stress – limiting systems» include: system gamma- aminobutyric acid brain system prostaglandins and arachidonic acid, a system of antioxidants (tocopherols, steroids, ascorbic acid and many other vitamins), glutathione system, and heat shock protein 72 (HSP72) and others.

Thus, the analysis of the literature and our own research shows that the development of mechanisms of adaptation to stressors, including in considerable strenuous exercise, more relevant and far from a solution. In extreme conditions the system dynamic homeostasis is disturbed with the development of many transient adaptive- compensatory reactions to ensure the transition of disturbed homeostasis to a new steady level of performance is achieved result of various organs and functional systems, in which there are constantly new data because different researchers are studied from different angles.

**Key words:** stress, adaptation, extreme impact, stress – realizing systems and stress- limiting systems.

*Рецензент- проф. Олійник С. А.*

*Стаття надійшла 18. 10. 2013 р.*