

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

СТРЕСС И ПАТОЛОГИЯ

Методическое пособие

для самостоятельной работы студентов
лечебного и педиатрического факультетов

Под редакцией профессора **Г.В.Порядина**

Москва

2009

Стресс и патология. Методическая разработка для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов.

Под ред. проф. Г.В.Порядина. - М.: РГМУ, 2009, 23 с.

Методическая разработка предназначена для работы студентов как в аудиторное, так и во внеаудиторное время и направлено на изучение роли стресса в патогенезе болезней человека.

Методические разработки составлены в соответствии с утверждённой (1997) Минздравом Российской Федерации программой по патофизиологии и действующим учебным планом для высших медицинских учебных заведений.

Составители: доц. Л.И.Зеличенко, проф. Г.В.Порядин

Научный редактор проф. Ж.М.Салмаси

Подготовка оригинал-макета проф. Ж.М.Салмаси

Под редакцией профессора Г.В.Порядина

Рецензенты: проф. В.М.Смирнов и проф. А.И.Воложин

© Российский государственный медицинский университет, 2009 г.

© Коллектив авторов, 2009 г.

Введение.

Термин “*стресс*” (от английского – stress – давление, напряжение, нажим) обозначает напряжение, давление, прикладываемое к системе. Впервые в медицине этот термин был использован в 1936 году канадским физиологом Гансом Селье. Будучи студентом Пражского университета Селье обратил внимание на то, что практически у всех пациентов, страдающих от самых различных болезней, как будто бы имеется ряд общих симптомов. К ним он отнес потерю аппетита, исхудание, мышечную слабость и мышечные боли, разбитость, сонливость. Эти симптомы, по мнению Селье, не зависели от природы болезни.

Сегодня под термином стресс подразумевается неспецифическая реакция организма на чрезвычайные раздражители. Последние обозначены как стрессоры.

Системы противодействия организма чрезвычайным раздражителям, вызывающим стресс, направлены на сохранение постоянства внутренней среды организма – гомеостаза.

Однако избыточный стресс может стать патогенетической основой различных заболеваний (психических, эндокринных, сердечно-сосудистых и др.). Вот почему все большее внимание исследователей привлекает стресс - как патогенетическая основа болезней.

Цель предлагаемой вниманию студентов разработки – дать представление об основных механизмах стресса и его роли в патогенезе болезней человека.

В результате изучения темы *студенты должны знать*:

- Что такое стресс;
- Факторы его вызывающие;
- Основные патогенетические звенья стресса;
- Основные заболевания, в этиологии и патогенезе которых установлена роль стресса.

Студент должен уметь:

Применить полученные знания о стрессе в обсуждении механизмов заболеваний, при выборе патогенетической терапии и проведении профилактических мероприятий.

I. Основные вопросы, подлежащие разбору.

1. Стресс. Определение. Факторы стресса. Понятие о стрессорах.
2. Проявления стресс-реакции.
3. Патогенетические механизмы стресса.
4. Стресс как адаптивный механизм восстановления гомеостаза, его защитный эффект.
5. Стресс как основа патогенеза болезней.

II. Исходные знания, необходимые студенту при самостоятельной проработке темы: “Стресс и патология”.

1. Симпато-адреналовая система и ее составляющие.
 - Медиаторы симпатической нервной системы, их источники,
 - Роль симпато-адреналовой системы в поддержании гомеостаза.

2. Роль гипоталамуса в регуляции функций организма.
 - Гипоталамические рилизинг-факторы и гормоны.
3. Роль гипофиза в регуляции функций организма.
 - Тропные гормоны гипофиза.
4. Гормоны коры надпочечников. Их метаболические эффекты, обеспечивающие постоянство внутренней среды организма.
5. Опиоидные пептиды. Источники их образования. Физиологическая роль.

Информационный материал.

Можно без преувеличения сказать, что жизнь любого человека невозможна без стресса. Стресс является частью нашего каждодневного опыта.

Стресс - это неспецифическая реакция организма, возникающая при действии различных экстремальных факторов, угрожающих нарушением гомеостаза, и характеризующаяся стереотипными изменениями функции нервной и эндокринной системы.

Поскольку нервная и эндокринная системы являются основными регулирующими системами организма, изменение их функции сопровождается изменениями со стороны практически всех остальных органов и систем органов.

По своей биологической природе стресс – адаптивная реакция, возникающая под влиянием необычных, чрезвычайных или экстремальных воздействий на организм человека, способствующая приспособлению организма к новым условиям. Однако при достаточно сильном и длительном воздействии на организм стрессорного фактора может наступить срыв приспособительных (компенсаторных) реакций и нарушение гомеостаза. Развивается состояние **дистресса**.

Экспериментальное изучение стресс-реакций на животных началось в 60-ые годы, но скоро эта проблема вышла за рамки лабораторий, и сегодня представители самых разных специальностей (медики, социологи, психологи) исследуют организм человека в условиях стресса и последствия действия стрессора на человеческий организм.

Причины стресса.

Раздражитель, вызывающий стрессовую реакцию, называется стрессором. В качестве стрессоров могут выступать такие факторы, как травмы, кровопотери, оперативные вмешательства и связанный с ними наркоз, действие высоких и низких температур, шум интенсивностью свыше 85 дБ, чрезмерная физическая нагрузка, ионизирующая радиация, эмоциональное напряжение. Стресс провоцируется инфекциями, интоксикациями.

Повреждающий эффект стрессора зависит как от его интенсивности (силы), так и от длительности или повторяемости его воздействия.

Показатели стресса.

В эксперименте на животных Селье доказал, что независимо от вида стрессорного агента (подкожное введение крысам формалина, звонокый шок, иммобилизация животных) в их организме обнаруживались следующие однотипные изменения:

1. гипертрофия надпочечников;

2. инволюция тимуса и лимфоузлов с лимфопенией;
3. острые язвы по ходу желудочно-кишечного тракта.

Эти характерные проявления стресса известны в настоящее время как “триада Селье”.

Основные пути реализации стресс-реакции.

Действие стрессора реализуется через рецепторы периферической нервной системы, эмоциональный стресс может индуцироваться через зрительный, слуховой и другие анализаторы. Стимуляция рецепторов вызывает активизацию вегетативной нервной системы, в основном ее симпатического отдела, и усиление образования ряда рилизинг-факторов в гипоталамусе. Гипоталамус, в свою очередь, стимулирует секрецию АКТГ, ТТГ, СТГ передней долей гипофиза. Достигая коры надпочечников, АКТГ стимулирует секрецию глюкокортикоидов (кортизол или кортикостерон), эффекты которых описаны ниже.

Второй важный путь, через который опосредуется стресс-реакция, обеспечивают катехоламины, высвобождаемые из мозговой ткани надпочечников под влиянием симпатических стимулов. Катехоламины создают легкодоступные источники энергии путем образования глюкозы из гликогена, свободных жирных кислот, ускоряют пульс, повышают артериальное давление, что улучшает кровоснабжение мышц, а также стимулируют деятельность ЦНС. Все это способствует процессу адаптации организма. Глюкокортикоиды потенцируют эффекты катехоламинов.

Параллельно с ведущими механизмами стресса - усилением выделения в кровь катехоламинов и глюкокортикоидов наблюдается усиленная продукция соматотропного гормона, усиливающего анаболические процессы в тканях, повышение образования тироксина и трийодтиронина, стимулирующих основной обмен и ряд других гормональных перестроек.

Важно, что одновременно с основными механизмами стресса происходит также активация так называемых "стресс-лимитирующих систем", препятствующих повреждению тканей под влиянием избыточной концентрации катехоламинов и глюкокортикоидов в организме. Например образование АКТГ из проопиомеланокортина в гипоталамусе сопряжено с образованием β -эндорфина.

Основные пути реализации ответа организма на воздействие стрессора представлены на рисунке 1.

Гиперпродукция глюкокортикоидных гормонов вызывает усиление глюконеогенеза, обеспечивая тем самым легкодоступный источник энергии для реакций адаптации, и одновременно вызывая ускоренную утилизацию аминокислот, и, за счет этого подавление синтеза белка. Кроме того, глюкокортикоиды подавляют иммунные реакции и воспаление, а при длительном воздействии вызывают развитие тимико-лимфатическую инволюцию. Регулируя продукцию колониестимулирующих факторов клетками иммунной системы и макрофагами, глюкокортикоиды вызывают развитие эозинопении, лимфоцитопении и нейтрофилии, характерных для острого стресса.

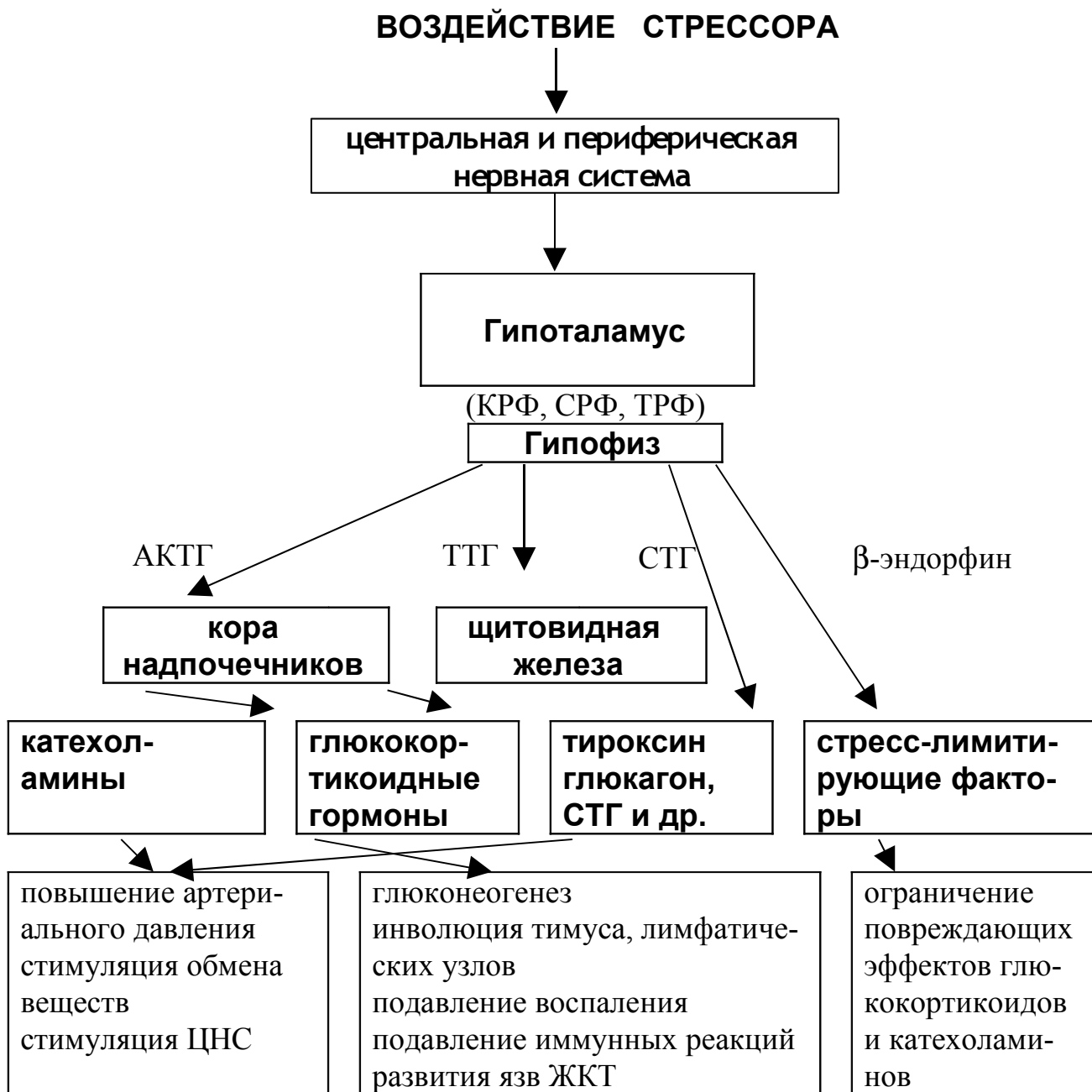


Рис.1 Схема патогенеза стресса.

Суммарно адаптивный эффект глюкокортикоидов к стрессорным воздействиям можно представить следующим образом:

1. Мобилизация энергетических ресурсов (повышение концентрации глюкозы в крови) через активацию глюконеогенеза и гликогенолиза и снижение утилизации глюкозы на периферии (торможение перехода глюкозы в клетки – контринсулярное действие).
2. Повышение артериального давления (минералокортикоидный эффект) - задержки натрия и связанные с этим два следующих эффекта:
 - а) увеличение ОЦК; б) симпатомиметрический эффект натрия на гладкую мышцу резистивных сосудов.
3. Усиление симпатических влияний, что обеспечивает: подъем артериального давления, увеличение сердечного выброса, снижение кровотока в почках, уменьше-

ние просвета артериол в коже, повышение уровня свободных жирных кислот и уровня триглицеридов в плазме.

4. Мощный противовоспалительный эффект, что может обеспечить адаптацию организма в случае тяжелого острого и особенно хронического воспаления различной природы.

Глюкокортикоиды серьезнейшим образом влияют на кроветворение и периферическую кровь. В костном мозге они активируют эритропоэз, нейтропоэз и тромбоцитопоэз, на периферии – уменьшают число эозинофилов и лимфоцитов, индуцируя апоптоз последних.

Таким образом, кортизол с одной стороны, потенцирует эффекты активации симпатической нервной системы и вносит свой вклад в перераспределение метаболитов в целях поддержания на должном уровне энергетике организма и функции жизненно-важных систем. С другой стороны, он лимитирует реакцию повреждения, ингибируя синтез многих медиаторов повреждения (гистамин, производные фосфолипидов, кинины, белки системы комплемента). Затянувшееся во времени повреждение способствует нарушению тканевого гомеостаза с вытекающими из этого иммунными реакциями организма. Кортизол гасит и эти иммунные реакции, т.е. он действительно снимает дополнительное повреждение тканей при повреждении.

Адаптивный эффект **катехоламинов** к стрессорным воздействиям достигается различными путями, среди которых важное значение имеют:

1. Ускорение и усиление сердечной деятельности, адаптация сердца к меняющимся условиям режима его работы, что ведет к адекватности перфузии органов. Регуляция же артериального давления в основном осуществляется норадреналином.
2. Централизация кровотока за счет его перераспределения в различных органах. Адреналин оказывает сложное влияние на коронарное кровообращение, но преимущественно расширяет коронарные сосуды. Этот эффект может быть как прямым (β -эффект на гладкие мышцы сосудов), так и опосредованным (через локальное высвобождение аденозина, вследствие стимуляции метаболизма, связанной с усиленной работой сердца).

Через α -рецепторы норадреналин и адреналин, вызывают периферическую вазоконстрикцию в отдельных участках сосудистого ложа, особенно в коже, в слизистых оболочках, в почках, а также в венозном русле.

Органы, деятельность которых является жизненно важной во время стресса (сердце, головной мозг, скелетная мускулатура), получают крови больше, чем кожа, кишечник, почки. Централизация кровотока достигается и “изъятием” крови из вен, что позволяет сохранить на должном уровне диастолическое наполнение сердца.

3. Увеличение частоты и глубины дыхания. Адреналин, действуя через β_2 -рецепторы, является мощным бронхорасширяющим агентом.
4. Увеличение продолжительности работы не только сердечной мышцы, но и скелетных мышц. Это происходит благодаря активации гликогенолиза и липолиза триацилглицерола в мышечной клетке. Процессы эти взаимосвязаны, так как воз-

никающий при этом круговорот лактата (поступление его из печени и мышц в кровотоки и сердце) поддерживает на должном уровне работу сердца.

5. Эффект катехоламинов (через симпатическую стимуляцию) на гладкую мускулатуру. Под влиянием адреналина или симпатической стимуляции расслабляются несфинктерные мышцы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), бронхиол, мочевого пузыря. В то же время сокращаются: сфинктеры селезеночной капсулы, сфинктеры желудочно-кишечного тракта, матка, мышцы, поднимающие волосы на коже, мышцы, расширяющие зрачок.
6. Существенное влияние на жировую ткань. Это одна из самых крупных мишеней катехоламинов. Адреналин и норадреналин стимулируют в ней липолиз через β_1 -рецепторы, активируя гормон-чувствительную липазу триацилглицеролов. Свободные жирные кислоты и глицерол высвобождаются в кровь. Этому эффекту способствует одновременное ингибирование секреции инсулина через α -адренорецепторы.
7. Мобилизация психической активности, формирование новых условных рефлексов и стереотипов поведения, притупление боли.

Ярким примером адаптивной роли стресса является катехоламиновая адаптация при рождении. Причиной стресса при рождении очевидно служит гипоксия, которую испытывает плод во время потуг матери и прохождения головы ребенка по родовым путям. При этом происходит сжатие плаценты, пуповины, что ведет к нарушению кровообращения плода. По мнению педиатров испытываемый при рождении стресс полезен для новорожденного. Оказалось, что дети, рождаемые с помощью кесарева сечения, менее устойчивы к новым условиям жизни. Защитный эффект катехоламинов, помимо описанного выше, включает в себя и улучшение всасывания воды с поверхности легких новорожденного, а также увеличение продукции сурфактанта, обеспечивающего расправление легких во время акта дыхания. Дети, рождаемые путем кесарева сечения, подвержены дыхательным нарушениям в первые месяцы жизни в большей степени, чем дети рожденные естественным путем.

Содержание катехоламинов в крови новорожденных значительно выше, чем у мужчин при тяжелой мышечной работе и даже превышает цифры, свойственные больным с опухолью мозгового вещества надпочечников – феохромоцитомой. Существует предположение о том, что стресс при рождении способствует формированию душевной привязанности между матерью и ребенком в первые часы его жизни.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТРЕССА.

1. Общий адаптационный синдром (ОАС).

Не вызывает сомнения, что стрессовая активация организма имеет положительные аспекты. Эта активация реализуется через развитие общего адаптационного синдрома. В эволюционном аспекте стрессовая реакция помогала первобытному человеку активизировать организм, мобилизуя его психологические и физиологические резервы. Принятие волевого решения – борьба или бегство – решали многие проблемы наших предков. Сегодня стрессовая активация происходит преимущественно под влиянием психосоциальной стимуляции и ее можно считать неадекват-

ной, поскольку возбуждаются все те же примитивные защитные механизмы, однако физическая активность, для которой мобилизуется организм, практически отсутствует.

Под понятием **общий адаптационный синдром** подразумевается сочетание стереотипных реакций, возникающих в организме в ответ на действие чрезвычайных раздражителей (стрессоров) и обеспечивающих ему устойчивость не только к стрессорному агенту, но и по отношению к другим болезнетворным факторам. Эта неспецифическая адаптация является эволюционной мерой увеличения жизнеспособности организма в экстремальных условиях.

В широком смысле адаптация (приспособление) – это совокупность реакций организма, поддерживающих его функциональную устойчивость при изменении условий окружающей среды. Всякая адаптация – это интеграция, т.е. вовлечение в процесс адаптации биологических систем всех уровней организации. Интегрирующую роль при этом выполняют нейро-гуморальные механизмы, осуществляющие систему прямых и обратных связей. Большая заслуга в изучении этих связей и особенно роли гипофиз-надпочечниковой системы в механизмах адаптации принадлежит Селье, который разработал теоретическую базу, позволяющую оценить место общего адаптационного синдрома в этой адаптации.

Согласно Селье ОАС протекает в три стадии.

Таблица 1.

Стадии ОАС

<i>Стадия тревоги</i>	<i>Стадия устойчивости</i>	<i>Стадия истощения</i>
В организме наблюдаются изменения, характерные для первого контакта со стрессором. Сопrotивляемость снижается, и если стрессор достаточно сильный (большие ожоги), может наступить смерть.	Наступает, если продолжающееся влияние стрессора соизмеримо с адаптацией. Признаки, характерные для реакции тревоги исчезают и сопротивляемость становится выше нормы.	После длительного воздействия стрессора, в конечном счете, адаптационная энергия исчерпывается. Вновь появляются признаки реакции тревоги, но теперь они необратимы, и организм умирает.

Стадия “тревоги” представляет встряску всего организма, возникает, когда создается угроза гомеостазу. Стадия продолжается от 6 до 48 часов и, в свою очередь, состоит из подстадий шока и противошока. Во время стадии противошока мобилизуются основные функциональные системы организма: нервная, симпатoadреналовая и эндокринная. Однако особая роль принадлежит адрено-кортикотропной системе.

При длительном воздействии на организм повреждающего фактора наступает **стадия устойчивости** или адаптации.

В стадию устойчивости происходит резкое снижение активности процессов, характеризующих стадию тревоги. Эта стадия отвечает высокому уровню соматической резистентности. Организм становится более устойчивым как к действию раздражителя (стрессора), так и к другим патогенным факторам (перекрестная ре-

зистентность). В коре надпочечников развивается устойчивая гипертрофия, сопровождающаяся повышенным образованием и секрецией глюкокортикоидов – кортизола и кортикостерона. Эта стадия выражает попытку организма поддержать состояние гомеостаза в присутствии стрессора, который вызвал “тревогу” в организме.

Если воздействие стрессора будет продолжаться или будет очень сильным, то в итоге энергия адаптации, т.е. адаптивные механизмы, участвующие в поддержании резистентности, исчерпывают себя и наступает третья, финальная стадия – **стадия истощения**.

3-я стадия ОАС не является обязательной. Адаптация может завершиться и второй стадией, приведя к нормализации функций организма. Если же нет, то организм вступает в третью стадию.

Здесь организм еще раз запускает в действие реакцию “тревоги”. Эндокринная система резко активизируется. Жизнь организма оказывается под угрозой. В стадию истощения обнаруживается обеднение коры надпочечников секреторными гранулами, она истончается, теряет являющиеся источником стероидных гормонов липиды.

Если же стресс развивается молниеносно, то гибель больного может произойти и на первой стадии при явлениях шока.

Трехфазная природа ОАС имеет большое практическое значение поскольку показывает, что адаптационные возможности организма не безграничны, в условиях длительного стресса неизбежно наступает их истощение.

2. Нервная система в механизмах стресс – реакции.

Любой внешний стимул, вызывающий стрессовую реакцию, сначала должен быть воспринят сенсорными рецепторами нервной системы (рис. 1). Восприняв это раздражение, сенсорные рецепторы посылают по сенсорным путям периферической нервной системы импульсы к мозгу. В ЦНС от главных путей, восходящих к неокортексу, ответвляются нервные коллатерали, которые направляются в ретикулярную формацию. “Посредством этих коллатералей воспринимаемые события окружающей среды могут быть интегрированы с эмоциональными состояниями, кодируемыми в гипоталамусе и лимбической системе” (Snyder). Эти коллатерали отвечают за “эмоциональные реакции” внутренних органов, которые человек иногда испытывает в ответ не только на психосоциальные стимулы, но и телесные повреждения, вызывающие боль.

“Эмоционально-окрашенная интерпретация”, осуществляемая в неокортексе, затем переходит по каналам обратной связи в лимбическую систему. Если кортикально-лимбическая интерпретация стрессора приводит к восприятию его как угрозы, вызова или крайне чего-то неприятного, тогда вероятнее всего за этим последует эмоциональное возбуждение.

Стрессор не всегда является внешним раздражителем (например, какой-либо образ, воспоминание), тогда он воздействует на организм, минуя периферическую нервную систему.

Для стресса характерна активация как *симпатического*, так и *парасимпатического* отдела вегетативной нервной системы.

Участие вегетативной нервной системы в стресс-реакции может быть представлено в виде следующей цепочки: рецепторы нервной системы – проводники – неокортекс и лимбическая интеграция – гипоталамус. Принято считать, что симпатическая иннервация является результатом возбуждения заднего гипоталамуса, а парасимпатическая – переднего гипоталамуса.

3. Нейроэндокринная система в стресс-реакции.

Уолтер Кеннон (Walter Cannon) рассматривал стресс как нейро-эндокринный процесс, в котором центральную роль играет мозговой слой надпочечников. Наивысшим центром, ответственным за возникновение этой реакции, он считал дорсомедиальную часть миндалевидного тела. Из этого центра по нисходящим путям импульсы идут к латеральной и задней области гипоталамуса. Отсюда они поступают в грудной отдел спинного мозга, сходясь в чревном ганглии, и затем по чревным нервам идут к мозговому слою надпочечников. Стимуляция последних ведет к выделению из них адреналина и норадреналина. Гормональный ответ после стимуляции продолжается 20-30 минут, и его продолжительность по сравнению с нейрогенной симпатической реакцией в 10 раз выше. Катехоламины пролонгируют только адренергические симпатические реакции и не влияют на холинергические реакции.

Действие катехоламинов мозгового вещества надпочечников продлевает работу вегетативной нервной системы. Включение их в реакции адаптации можно рассматривать как первую линию защиты организма от действия стрессора. Дальнейшее удлинение стрессовой реакции связано с активацией других звеньев эндокринной системы.

Во время стресса усиливается секреция СТГ и ТТГ гипофизом, глюкагона – поджелудочной железой, синтез паратгормона, эритропоэтинов.

Мобилизация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует формированию стойкой гипертензии, увеличению ОЦК и повышению нервно-мышечной возбудимости.

Гансом Селье было экспериментально обосновано существование адreno-кортикального механизма развития стресс-реакции, изучена его работа, и сейчас адreno-кортикальный механизм представляется сутью стрессовой реакции и порожденного ею ОАС.

Адренокортикальный механизм. Его высшим центром является септально-гипоталамический комплекс. Из этого центра по моноаминергическим волокнам нервные импульсы идут вниз к срединному возвышению гипоталамуса. Нервно-секреторные клетки срединного возвышения под влиянием моноаминергических медиаторов выделяют кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ) в гипоталамо-гипофизарную воротную систему. КРФ проходит через область воронки к клеткам переднего гипофиза. Хромофобные клетки переднего гипофиза чувствительны к КРФ и реагируют на него выделением в кровотоки АКТГ, который, в конечном счете, стимулирует секрецию глюкокортикоидов пучковой зоной коры надпочечников (рис.1).

Соматотропный механизм. Принципиальный механизм выделения СТГ передней долей гипофиза мало отличается от механизма выделения АКТГ. Разница

состоит лишь в том, что клетки гипофиза, продуцирующие СТГ, стимулируются не КРФ, а СРФ (соматотропин-рилизинг фактором). О роли гормона роста - СТГ при стрессе известно меньше, чем о роли АКТГ и глюкокортикоидов. Селье считал, что СТГ усиливает секрецию минералокортикоидов клубочковой зоной коры надпочечников. Известно, что СТГ повышает резистентность организма к инсулину, а также ускоряет мобилизацию накопленных в организме жиров. Результатом этого является возрастание концентрации свободных жирных кислот и глюкозы в крови.

Тиреоидный механизм. Выброс ТТГ передней долей гипофиза стимулируется тиреотропин-рилизинг фактором (рис.1). Тиреоидная активность особенно увеличивается при действии на организм человека низких температур и под влиянием эмоциональных стимулов. Тиреоидные гормоны повышают общий уровень метаболизма, частоту и силу сердечных сокращений, увеличивают систолическое и пульсовое давление, а также повышают чувствительность некоторых тканей к катехоламинам.

Оценка гормонального статуса во время стресса приводит к мысли о том, что одновременная активация гормонов с явно катаболическим эффектом: АКТГ, ТТГ, глюкокортикоидов, глюкагона, тиреоидных гормонов, способствует мобилизации необходимых энергетических ресурсов. Одновременно снижается содержание гормонов-анаболиков – инсулина и половых гормонов. “Созидательные процессы приостанавливаются во имя выживания”.

Стресс при экстремальных состояниях.

При экстремальных (серьезное оперативное вмешательство, ожоговая болезнь, и связанная с ними кровопотеря; острая лучевая болезнь, септический шок, астматический статус) состояниях стресс протекает более длительно и тяжело. Показано, что при экстремальных состояниях происходит резкое угнетение коры головного мозга и лимбической системы, оказывающих в норме тормозящее влияние на гипоталамус. Поэтому при экстремальных состояниях происходит стойкое растормаживание гипоталамуса. Резко возрастает продукция КРФ, чему способствует и избыток катехоламинов.

Усиливается секреция надпочечниками глюкокортикоидов и, в первую очередь, кортикостерона, в больших количествах обладающего минералокортикоидными свойствами. Тормозится комплексирование глюкокортикоидов с переносящим их глобулином – транскортином. Быстро происходящее истощение коры надпочечников приводит к развитию острой глюкокортикоидной недостаточности. Избыток катехоламинов при экстремальных состояниях опасен резкой централизацией кровообращения и нарушением перфузии различных органов (в первую очередь – паренхиматозных). Развивается гипоксия и метаболический ацидоз, что приводит к необратимому повреждению клеточных мембран с последующим нарушением функции органов. Эти отклонения становятся настолько выраженными, что сами начинают поддерживать стресс, т.е. возникает порочный круг. Процессы адаптации и компенсации оказываются недостаточными, а отклонения гомеостаза от нормы становятся все более выраженными и прогрессируют. Развивается состояние *дистресса*.

Эмоциональный стресс

Эмоциональный стресс или эмоциональное перенапряжение – это состояние ярко выраженного психоэмоционального переживания человеком конфликтных социальных ситуаций, которые ограничивают удовлетворение его различных потребностей. Эмоциональный стресс возникает при длительных непрерывно повторяющихся отрицательных эмоциональных состояниях. Несомненно, эмоциональный стресс сопровождается и тяжелые телесные повреждения человека. Ведущим моментом эмоционального стресса являются чаще не сами происходящие события, а то, как они интерпретируются человеком, т.е. речь идет об особенности его личности.

Понятие эмоциональный стресс было введено Г.Селье. В эксперименте Г.Селье вызывал эмоциональный стресс у крыс путем их иммобилизации (фиксации в станке) в течение суток. Хронический, эмоциональный стресс у обезьян в природных условиях был изучен американскими учеными в Кенийском заповеднике. Анализ поведения самцов – анубисов природного обезьяннего стада позволил выделить среди них “доминантных” и “подчиненных” особей. Как выяснилось, базовый уровень кортизола у лидирующих в стаде доминантных самцов был достоверно ниже, чем тот же уровень кортизола у подчиненных самцов. Это коррелировалось с умением обезьян ориентироваться в экстремальных ситуациях (вероятность затевания победоносной драки и правильной оценки победы или поражения). Более низкий базовый уровень кортизола “помогал” этим животным в процессах включения стрессорной оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Низкий базовый уровень кортизола способствует более быстрому включению гипоталамо - гипофиз - надпочечниковой системы, поскольку, чувствительность последних образований обратно - пропорциональна содержанию кортизола в крови. Регуляция по типу обратной связи. Это наводит на мысль о том, что хронический психологический стресс и у людей снижает их адаптационные возможности во время стресса.

Важнейшим фактором, позволяющим преодолеть эмоциональный стресс, является психологическая установка на стресс. Подтверждением этого может служить описанная ниже ситуация. Родители, чьи дети тяжело больны (рак и другие тяжелые, часто неизлечимые заболевания), имеют повышенный уровень кортизола в крови. Однако степень повышения гормона зависит от психологической установки родителей на сложившуюся ситуацию. Более низкий уровень кортизола обнаруживается у родителей, обладающих какой-либо психологической защитой (религиозная вера, отрицание серьезности болезни, поглощенность заботой о больном ребенке). Утрата психологического контроля за ситуацией, приведшей к стрессу, может оказаться для организма губительной.

В книге “Цивилизация и сердце” Г.И. Косицкий (1977) описал 4 стадии эмоционального стресса.

1 стадия – *состояние мобилизации активности, внимания*. Эта стадия развивается при появлении шаблонной задачи, решение которой требует концентрации внимания, мобилизации интеллектуальных и физических ресурсов. Повышается работоспособность, усиливаются функции органов и систем, обеспечивающих решение данной задачи. Возрастает творческая активность.

2 стадия – стеническая отрицательная эмоция – развивается, когда мобилизация сил, вызванная 1 стадией, недостаточна для решения более сложной задачи. Возрастает напряжение, возникает состояние ярости, гнева, негодования, сопровождающееся предельным увеличением активности органов и систем. Еще больше концентрируется внимание, резко возрастает активность скелетной мускулатуры, повышается АД, возникает централизация кровообращения, увеличивается работа сердца и аппарата внешнего дыхания. Таким образом, сложная задача решается ценой максимального напряжения всех усилий – физических и психических.

3 стадия – астеническая отрицательная эмоция – возникает в том случае, если задача намного превышает возможности организма, даже при их максимальной мобилизации. Угнетаются интеллектуальные и физические возможности организма. Развивается чувство страха. “Опускаются руки и подкашиваются ноги”, парализуются умственные способности (иногда активизируется физическая деятельность при заторможенном интеллекте или наоборот). Эта стадия очень вредна для организма, хотя она и является своеобразной защитной реакцией. Организм отказывается от недостижимой цели, но если ее значимость сохраняется, то положение становится безвыходным и развивается

4 стадия – невроз – тяжелое заболевание ЦНС, требующее специального лечения.

Эмоциональный стресс напрямую связан с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний, он повышает риск инфаркта миокарда нетромботического происхождения. В связи с этим принципиально важное значение приобретает изучение механизмов нарушения функции сердечно-сосудистой системы в условиях эмоционального напряжения, что может послужить основой профилактики отрицательных последствий стресса.

Стресс и ответ острой фазы

Под ответом острой фазы подразумевается реакция целостного организма на серьезное повреждение с вовлечением таких жизненно-важных систем, как ЦНС, эндокринной, иммунной и системы гемопоза. Ответ острой фазы – сложное явление. Как принято говорить “он несет двойной смысл”. С одной стороны – это типовой процесс, обеспечивающий защиту организма от повреждения, с другой стороны, разрушительные явления, вызываемые медиаторами ответа острой фазы, могут намного превышать его защитный эффект (см. методическую разработку “Ответ острой фазы повреждения”)

Ответ острой фазы обязательно включает в себя развитие стрессовой реакции, связанное с прямым стимулирующим действием на гипоталамус медиаторов ответа острой фазы, в первую очередь ИЛ-1 и ФНО α .

Включение стресса в механизм развития "ответа острой фазы" с одной стороны, уменьшает выраженность вторичного повреждения при ООФ, а с другой стороны повышает резистентность организма к последствиям повреждения.

Стресс-лимитирующие системы.

К стресс-лимитирующим относятся системы, ограничивающие стресс-реакцию и обеспечивающие ее адаптивный механизм в восстановлении гомеостаза, ее защитный эффект.

Как видно из сказанного, биологическая роль стресс-реакции - быть необходимым звеном в формировании устойчивости организма к различным факторам окружающей среды (гипоксия, охлаждение и др.). По мере развития устойчивой адаптации стресс-реакция становится излишней и угасает. По мере адаптации к стрессорным воздействиям прекращается возбуждение стресс-реализующих систем, что ведет к снижению концентрации катехоламинов, действующих на органы-мишени, и уменьшается вероятность стрессорных повреждений внутренних органов.

Одним из важных механизмов адаптации к стрессорным воздействиям является активация центральных регуляторных механизмов, которые при действии эмоциональных, болевых и других чрезвычайных раздражителей тормозят выход рилизинг-факторов и, как следствие, - выход катехоламинов и глюкокортикоидов. Реализуются эти механизмы через синтез и выделение в головном мозге таких медиаторов как ГАМК, дофамин, серотонин, глицин, опиоидные пептиды и др. Именно эти системы ограничивают стресс-реакцию и играют роль в адаптации организма к повреждающим ситуациям.

Аналогичным образом на периферии действуют не менее важные регуляторные системы: адениннуклеотидная, простагландиновая, антиоксидантная, которые выступая в роли модуляторов, могут ограничивать чрезмерные эффекты катехоламинов и предупреждают тем самым стрессорные повреждения. Эти центральные и периферические механизмы были обозначены Ф.З.Меерсоном (1981) как **стресс-лимитирующие системы**. Функция стресс-лимитирующих систем в процессе эволюции сопряжена с функцией стресс-реализующих и при повторных стрессорных воздействиях обеспечивает ограничение стресс-реакции и защитные эффекты адаптации к стрессорным воздействиям.

- Классической, очень быстро включающейся в стресс-ограничительную реакцию организма является опиатная система организма.

Такое моментальное увеличение продукции и секреции β -эндорфина объясняется тем, что стресс вызывает в гипофизе повышенную продукцию белка проопиомеланокортина, являющегося общим предшественником для нескольких полипептидов, в том числе, АКТГ и β -эндорфина. В головном мозге синтезируются и другие опиоидные пептиды из семейства эндорфинов и энкефалинов. Стимуляция симпатической нервной системы при стрессорных воздействиях ведет к усиленной продукции β -энкефалина мозговым слоем надпочечников. Опиоидные пептиды способствуют повышению порога болевой чувствительности, что приводит к притуплению чувства боли, а порой и полной аналгезии. Снижение активности симпатической нервной системы опиатами связывают с угнетением высвобождения норадреналина пресинаптическими окончаниями в центральных и периферических синапсах и торможением его постсинаптических эффектов. Антикатехоламиновые эффекты опиатов связывают с ограничением повреждения при стрессе миокарда и торможением формирования стрессорных язв желудка.

- К стресс-лимитирующим системам относят также и серотонинергическую систему головного мозга.

Под влиянием стресса усиливается обмен серотонина в головном мозге - в гипоталамусе, locus coeruleus-в областях, тесно связанных с лимбической системой. Серотонин ограничивает возбуждение адренергических центров и, тем самым, лимитирует стресс-реакцию. Повышение концентрации серотонина в головном мозге предупреждает у животных развитие сердечных аритмий (при острой ишемии миокарда) и фибрилляции сердца.

- Стресс-реакция, вызванная самыми различными факторами, сопряжена также и с активацией ГАМК-ергической системы в полушариях головного мозга, прежде всего – с увеличением биосинтеза глутамата и ГАМК.

Доказано, что активация ГАМК-ергической системы также предупреждает образование стрессорных язв желудка и нарушение электрической стабильности сердца, фибрилляцию и остановку сердца при острой ишемии. Один из метаболитов ГАМК – гамма-оксимасляная кислота (ГОМК) – при введении извне подавляет стресс-реакцию.

При стресс-реакциях активируются так называемые **периферические стресс-лимитирующие системы**, к которым в настоящее время относят увеличение активности антиоксидантов, а также систему простагландинов.

- Наиболее хорошо изученной в этом отношении является система простагландинов.

Под влиянием стрессорного воздействия увеличивается активность фосфолипаз и как следствие – образование основного предшественника простагландинов – арахидоновой кислоты. Одновременная активация простагландин-синтетазы приводит к увеличению образования и выделения простагландинов.

- В последнее время показано увеличение активности антиоксидантной системы в головном мозге при адаптации к гипоксии.

Антиоксидантный статус организма, а точнее активация антиоксидантных систем, не только предупреждает стрессорные повреждения, но и обеспечивает более совершенную адаптацию к экстремальным ситуациям.

- Эволюционно в организме человека и животных сформировалась универсальная реакция на разнообразные стрессорные воздействия, направленная на защиту белков клетки от денатурации и разрушения.

Одним из факторов внутриклеточной адаптации, устойчивости к стрессорным воздействиям являются белки теплового шока (БТШ). Повышенный синтез БТШ является необходимым условием реакции организма на стресс и служит защитным фактором, помогающим клетке выжить. К белкам теплового шока относят полифункциональную группу белков с широким диапазоном молекулярной массы: от 8,5 кДа до 84 кДа. Свое название белки теплового шока получили потому, что впервые были обнаружены в клетках организмов, подвергшихся тепловому воздействию. В дальнейшем было обнаружено, что БТШ начинают активно экспрессироваться при разнообразных стрессорных воздействиях на организм (гипоксия, ишемия, воспаление, бактериальная или вирусная инфекция, химические агенты). Следует выделить несколько основных областей функционального назначения БТШ:

- АТФ- зависимое участие в поддержании нативной конформации белков,
- Сопровождение вновь синтезированных белков в различные клеточные компартменты с последующей их организацией в мультимолекулярные комплексы,
- Перенос белков через клеточные мембраны,
- Взаимодействие с хроматином и ядерными белками.

Перечисленные свойства БТШ делают понятным феномен индукции их в клетках в ситуациях, связанных с повышенной на них нагрузкой. Становится очевидной причастность БТШ к метаболизму в клетке денатурированных и агрегированных белков, количество которых увеличивается при действии на организм стрессорных факторов. Повышенная экспрессия генов БТШ в ответ на действие стрессора является универсальным ответом клеток организма и непосредственно обуславливает их устойчивость в условиях развития стресс-реакции. Однако до сих пор до конца не ясно, каким образом происходит реализация стрессорного сигнала, ведущая к активной экспрессии БТШ. Предполагается, что такой сигнал осуществляется через активацию фосфолипазы С, повышение уровня инозитолтрифосфата и диацилглицерола, которые, в свою очередь, увеличивают концентрацию ионов кальция в клетке и активируют протеинкиназу С. Одна из субъединиц последней проникает в ядро и может активировать процессы транскрипции, ведущие к долговременной адаптации, связанной с накоплением БТШ. Таким образом, можно предположить, что БТШ выполняют защитные функции, обеспечивающие жизнеспособность клетки в экстремальных условиях, являясь стабилизаторами белковых молекул как в цитоплазме, так и в ядре клетки.

СТРЕСС – КАК ОСНОВА ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНЕЙ.

Как было сказано стресс, в своей сути, имеет защитное значение. Однако любая защитная реакция не может быть всегда действующей целесообразно. В реальной жизни существуют ситуации, когда требования окружающей среды не могут быть удовлетворены с помощью адекватных потребностям организма реакций, и адаптация не срабатывает. Длительное сохранение разрыва между потребностью (действие чрезвычайного фактора) и возможностью организма реализовать адаптацию приводит к срыву приспособительно-компенсаторных реакций, нарушению гомеостаза, когда развивается состояние так называемого дистресса, регуляторные системы организма при этом полностью десинхронизированы и стресс может послужить основой развития болезни.

На рис.2 перечислены факторы, от которых зависит направленность стресс-реакции и поражение того или иного органа и организма в целом при стрессе. Как видно из схемы, исходы стресс-реакции могут быть различными. Либо стресс как адаптивный механизм возвращает организм к исходному состоянию или ведет к новому, восстанавливая гомеостаз, либо стресс может послужить механизмом развития болезни.

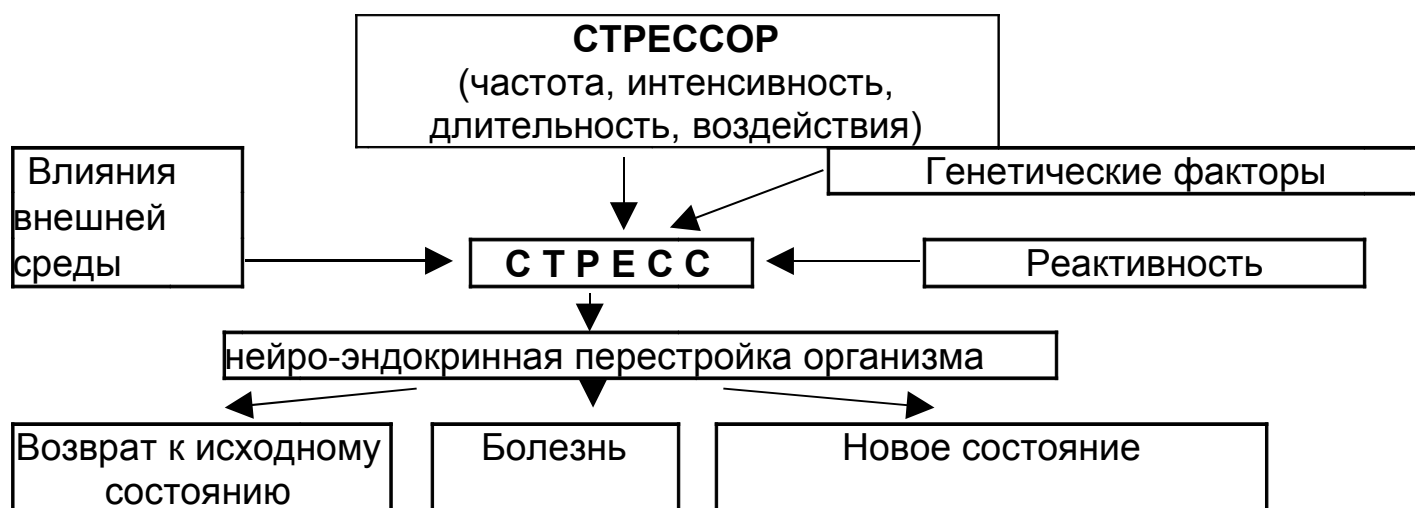


Рис. 2. Факторы, влияющие на проявления стресса и исходы стресс-реакции.

Проблема “стресс и заболевание” тесно связана с органом-мишенью, который “выбирает стресс”. Среди факторов, от которых зависит поражение того или иного органа при стрессе, важное место принадлежит генетическому фактору или биологической предрасположенности органа к повреждению (в частности и к отрицательным психосоциальным воздействиям). Среди других факторов следует назвать условия внешней среды: питание, инфекции, физическое напряжение и различного рода травмы; частоту, интенсивность и продолжительность активации органа.

В основе болезней, порождаемых стрессом, лежит длительное и (или) интенсивное возбуждение адренергической и гипофиз-адреналовой системы, которое сопряжено с повышением в крови катехоламинов и глюкокортикоидов, в первую очередь, а также описанным выше дисбалансом и других гормонов: СТГ, тиреоидных, инсулина и глюкагона, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Принято различать “острый” и “хронический” стресс.

В возникновении и развитии болезней человека чаще в роли причинного фактора выступает хронический стресс. Психологический стресс, связанный с неразрешимостью жизненных ситуаций, может провоцировать возникновение не только психических болезней, но и психосоматических заболеваний. При последних - органами-мишенями могут стать сердце и кровеносные сосуды, желудочно-кишечный тракт, иммунная система организма, кожа и некоторые другие системы. Поскольку, возникающая как ответ на действие стрессора, адаптация организма не срабатывает - такие болезни иногда называют “болезнями адаптации”.

Стресс и сердечно-сосудистые заболевания.

Сердечно-сосудистая система считается основной мишенью стрессовой реакции. К сердечно-сосудистым расстройствам, которые наиболее часто ассоциируются с чрезмерным стрессом, относятся гипертоническая болезнь, ИБС и ее осложнения - инфаркт миокарда, аритмии.

Роль стресса в патогенезе гипертонической болезни. Длительно действующие эмоциональные стрессоры играют важную роль в патогенезе гипертонической болезни, так как нарушается саморегуляция АД. Можно выделить следующие факторы, ведущие к развитию гипертензии:

1. Сосудосуживающий эффект катехоламинов.
2. Закрепление симпатической активности при повторяемости ее стимуляции.
3. Развитие тенденции барорецепторов каротидного синуса и аорты к “перенастройке” на более высокий уровень артериального давления. В норме благодаря депрессорным влияниям с этих зон подъем артериального давления сдерживается. Однако, если они “перенастроены” на более высокий уровень, то для их включения в работу будут требоваться все более высокие величины АД. Следовательно, артериальное давление будет иметь тенденцию к повышению после очередных гипертензивных состояний.
4. Большие дозы глюкокортикоидов вызывают минералокортикоидный эффект задержки натрия, вызывающего сужение артериол как за счет набухания стенки, так и потенцирования катехоламиновых влияний.
5. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы через симпатические влияния.

Под влиянием стрессора активируется симпато-адреналовая система, повышается тонус сосудов. Избыток глюкокортикоидов ведет к повышению тонуса сосудодвигательного центра и увеличению натрия в крови, что повышает чувствительность рецепторов сосудов к катехоламинам. Все это способствует поддержанию АД на повышенном уровне и развитию гипертензии.

Роль стресса в патогенезе ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Анализ условий жизни лиц, пострадавших от инфаркта миокарда, показал, что примерно за полгода до инфаркта многие из них перенесли стресс. Логичным было заключение о причастности стресса к инфаркту миокарда.

Когда идет речь об этиологии ишемической болезни сердца принято говорить о так называемых факторах риска этой болезни. Среди этих факторов важнейшие - наследственные факторы, по всей вероятности связанные с особенностями обмена холестерина в сочетании с потреблением пищи, богатой холестерином, адинамией, курением, иногда - алкоголем и, наконец, - стрессовые ситуации.

Можно выделить несколько механизмов, способствующих развитию ИБС:

1. Длительная, частая стимуляция симпатической нервной системы ведет к поражению миокарда. В этом повреждении важную роль отводят повышению внутриклеточного содержания кальция. Кальциевые механизмы повреждения принято рассматривать в соответствии со следующими феноменами: активация фосфолипаз, увеличение активности ПОЛ, ослабление мощности саркоплазматического ретикулума (СПР) и контрактура миофибрилл, ухудшение работы митохондрий в силу их перегрузки кальцием. Все эти нарушения механизмов сократительной функции миокарда неизбежно ведут к нарушениям фаз сердечного цикла-систола и диастолы
2. Под влиянием катехоламинов растет потребность миокарда в кислороде, что может привести к ишемическому повреждению миокарда.
3. Катехоламины, обладая способностью активировать процессы свертывания крови, тем самым могут способствовать развитию тромбоза коронарных артерий, потенцируя ишемическое повреждение миокарда.

4. Снижению коронарного кровотока может способствовать возникающая во время стресса гипервентиляция легких, которая ведет к увеличению напряжения кислорода в крови с последующим развитием гипокапнического алкалоза, что в свою очередь повышает тонус коронарных артерий (см. методическую разработку “Патофизиология КОС”).

5. Ухудшению коронарного кровотока способствует характерная для стресса гиперлипидемия, вызываемая чрезмерным усилением адаптивного липотропного эффекта стресса. В крови повышается содержание НЭЖК, а затем – триглицеридов, ресинтезируемых в печени из НЭЖК. Повышается продукция и содержание в крови β -липопротеидов, в состав которых входит холестерин. Развивается атеросклероз коронарных артерий, роль которого в патогенезе ИБС нельзя переоценить.

В патогенезе одного из самых опасных осложнений инфаркта миокарда - желудочковых аритмий, существенную роль отводят симпатической дисфункции, ведущей к нарушению возбудимости миокарда.

Роль стресса в патогенезе желудочно-кишечных заболеваний.

Стрессу и возникающим в ходе его развития нарушениям нейрогуморальной регуляции придается немаловажное значение в формировании патологии желудочно-кишечного тракта и прежде всего язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и неспецифического язвенного колита.

При агрессии стрессовая реакция активизирует симпато-адреналовую систему, тогда, как при депрессии активизируется система передний гипофиз - кора надпочечников. Во время эмоций гнева и ярости возрастает содержание пепсина и соляной кислоты в желудке, при депрессии - продукция их снижается. И то и другое ведут к дисбалансу секреторной функции желудка. Хорошо известно, что язвы тела желудка редко сопровождаются повышенной кислотностью, но агрессивные свойства желудочного сока при них повышены. Эти нарушения связаны с активацией парасимпатической нервной системы (возбуждение переднего гипоталамуса). Повышение же симпатической активности влечет за собой нарушение кровоснабжения желудка в форме ишемизации и ишемического повреждения, нарушается процесс репарации слизистой желудка. Фактором, связанным с нарушением функции вегетативной нервной системы при стрессе, можно считать и нарушение моторики желудка в форме заброса дуоденального содержимого в пилорическую часть желудка. На этом фоне избыточная продукция глюкокортикоидов рассматривается как фактор, способствующий формированию язвенного процесса. Глюкокортикоиды снижают местную продукцию простагландинов, что ведет к ухудшению кровотока и снижению продукции слизи; уплотняют стенку микроциркуляторных сосудов, снижая процессы выделения и образования медиаторов, сохраняющих гистогематический барьер слизистой на должном уровне. Наконец, глюкокортикоиды тормозят репарацию клеток слизистой желудка, неизбежно подвергающихся как естественной гибели, так и процессам повреждения.

Роль стресса в патогенезе психических нарушений.

Известно, что высокий уровень симпатической активности может вызвать тревожные реакции. Такая тревога может быть вызвана усиленной симпатической и

проприоцептивной импульсацией в кору головного мозга. Проприоцептивные импульсы обнаруживаются в условиях высокого напряжения скелетной мускулатуры. Отсюда становится понятным положительный эффект релаксации (снижения мышечного напряжения) при стрессе. Можно предположить, что чрезмерное нервное возбуждение, поступающее через восходящую активирующую ретикулярную формуляцию, приводит к возникновению неорганизованной и нефункциональной нервной импульсации, проявляющейся в нарушении сна, появлении беспричинной тревоги, а иногда и малоцеленаправленном маниакальном поведении.

Депрессивные реакции рассматриваются как одно из психологических проявлений чрезмерного стресса у больных. А нередко чрезмерный стресс предшествует депрессивной реакции. При трудно или практически неразрешимых жизненных ситуациях у больного могут возникать представления о том, что все предпринимаемые им усилия бесполезны, и что он находится в беспомощном положении, следствием чего, как правило, и является депрессия. Доказано, что у больных во время депрессивных эпизодов повышена активность оси “передний гипофиз - кора надпочечников”.

Предполагается, что стресс может иметь отношение к провокации или обострению некоторых форм шизофрении. Считается, что при этой патологии нарушен адаптивный механизм избегания при столкновении с провоцирующей тревогу ситуацией.

Стресс и иммунная система.

Клинический и экспериментальный опыт свидетельствует о том, что тяжелый и длительный стресс обладает генерализованным иммунодепрессивным эффектом. Показано стрессорное снижение функции наиболее важного звена иммунной системы –Т-лимфоцитов. Показана стрессорная депрессия активности естественных киллеров при длительном эмоционально-болевым стрессе. Все эти изменения обусловлены глюкокортикоидным эффектом индукции апоптоза лимфоцитов, включающим в себя подавление активности тимико-лимфатической системы и развитие лимфопении. Обнаруженные факты дают возможность связать стресс не только с психосоматическими, но и с инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, а также с возникновением опухолей.

Таковы клинические проявления стресса и некоторые их механизмы. На самом же деле гамма психосоматических явлений гораздо более широкая и разнообразная, в частности такие кожные заболевания, как экзема, угри, крапивница, псориаз и нейродермиты также могут быть связаны со стрессом. Механизмы их связи со стрессовыми реакциями пока неясны.

Таким образом, чрезмерная по интенсивности и длительности стресс-реакция из адаптивной может стать важным звеном патогенеза многих заболеваний. Вот почему предупреждение неблагоприятных последствий стресса является одной из важнейших задач современной медицины.

Методы оценки стресс-реакции.

Согласно Г. Селье, наиболее часто используемыми индикаторами стресс-реакции является уровень содержания в моче и (или) плазме АКТГ, кортикостероидов и катехоламинов.

Наиболее простым и широко употребляемым методом является измерение уровня кортикостероидов, косвенно отражающего содержание АКТГ. Уровень активности кортикостероидов можно оценить по конечному метаболиту - 17-гидроксикортикостерону. Содержание 17-ГОКС может быть измерено в моче и крови хроматографически. Содержание 17-ГОКС *в норме* составляет: в моче 5-8 мг% в сутки, в плазме - 10-14 мг%, *в реакции на стресс* -10-15 мг% в сутки и 8-24 мг%, соответственно.

Измерение этих показателей особенно информативно при хроническом стрессе, поскольку оно позволяет судить о степени активации гипофиз-надпочечниковой системы.

Другим важным источником “эндокринной активности” при стрессе является мозговой слой надпочечников. Наиболее простым способом измерения этой активности является измерение содержания в моче катехоламинов. Однако этим методом скорее можно оценить остро развивающийся стресс, имеющий преходящий характер с продолжительностью не более чем в один день.

К другим неспецифическим методам оценки стресс-реакции можно отнести следующие:

Электромиографические методы, позволяющие оценить влияние стресса на тонус поперечно-полосатой мускулатуры, и таким образом оценить степень ее напряжения.

Измерение показателей гемодинамики, что выявляет влияние стресса на сердце и сосуды. Обычно для этой цели используют метод плетизмографии.

Электрокожные методы - оценка влияния стресса на электрические характеристики кожи, меняющиеся в зависимости от ее кровенаполнения и влажности (кожно-гальваническое сопротивление, кожный потенциал).

Психологические методы. В настоящее время существует большое количество разнообразных методов оценки как психического состояния лиц, подвергшихся стрессу, так и их психологических черт. Большая часть этих методик носит тестовый характер.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.

1. Патологическая физиология (под ред. А.Д.Адо, В.В.Новицкого), Томск, 1994.
2. Патологическая физиология (под ред. Н.Н.Зайко), Киев, 1985.
3. В.В.Виноградов – Гормоны, адаптация и системные реакции организма, М., 1989.
4. П.П.Голиков – Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта, М., 1988.
5. Ф.З.Меерсон, М.Г.Пшенникова – Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам, М., 1988.
6. В.С.Новиков – Программированная клеточная гибель, Санкт-Петербург, 1996.
7. Р.А.Тигранян – Стресс и его значение для организма, М., 1988.
8. Дж. С. Эверли, Р. Розенфильд - Стресс, природа и лечение. М., 1985
9. Дж.Теппермен, Х. Теппермен - Физиология обмена веществ и эндокринной системы, М., Мир, 1989

ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ

Вопросы, входящие в экзаменационный тестовый контроль:

1. Что характерно для 1-ой стадии общего адаптационного синдрома (ОАС)?
2. Что характерно для стадии резистентности ОАС?
3. Какие эффекты глюкокортикоидных гормонов играют адаптационную роль при стрессе?
4. Как влияет избыток глюкокортикоидных гормонов на специфические и неспецифические механизмы иммунитета?
5. К чему ведёт повышение содержания опиоидных пептидов при стрессе?
6. Как влияют опиоидные пептиды при стрессе на симпатическую нервную систему?
7. Перечислите основные стресс-лимитирующие системы?
8. Назовите основные болезни, в патогенезе которых участвует стресс?

Вопросы, входящие в экзаменационные билеты.

1. Стресс. Определение. Факторы стресса. Понятие о стрессорах.
2. Патогенетические механизмы стресса.
3. Общий адаптационный синдром. Стадии. Механизм развития. Значение для организма.
4. Стресс - лимитирующие системы. Их роль в патогенезе стресса.
5. Стресс, как адаптивный механизм восстановления гомеостаза, его защитный эффект.
6. Стресс, как патогенетическая основа развития болезней. Основные примеры. Механизмы участия.

О Г Л А В Л Е Н И Е

Введение	3
Содержание самостоятельной работы студентов при проработке темы “Стресс и патология”	3
Информационный материал	4
Основные пути реализации стресс-реакции	6
Патогенетические механизмы стресса	9
Стресс-лимитирующие системы	15
Стресс – как основа патогенеза болезней	18
Список рекомендуемой литературы	23
Экзаменационные вопросы	24

Стресс и патология

Методические рекомендации для студентов

Гарнитура Таймс Объем 2,5 уч.-изд. л.

Тираж 600 экз.

РГМУ, Москва, 117437, Островитянова, 1. 4223