

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ LECTURES FOR STUDENTS, INTERNS AND POSTGRADUATES

СТРЕСС (ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ): ЛЕКЦИЯ

Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

В лекции представлены стадии и механизмы развития стресс-реакции, её биологическое значение, описаны основные виды стрессоров, эффекты гормонов, участвующих в развитии стресса. Показаны функции отдельных компонентов стресс-системы и их взаимодействия. Подробно проанализированы адаптивные эффекты стресса, а также его роль в формировании патологии человека. Уделено внимание психоэмоциональному стрессу, особенностям его развития и влиянию на организм, в том числе психосоматической патологии.

Ключевые слова: стресс, общий адаптационный синдром, психоэмоциональный стресс, стрессоры, глюкокортикоиды, катехоламины, гипоталамус, адаптация, болезни адаптации

Для цитирования: Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Стресс (общий адаптационный синдром): лекция. *Байкальский медицинский журнал*. 2022; 1(1): 70-80. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-70-80

STRESS (GENERAL ADAPTATION SYNDROME): LECTURE

Gutsol L.O., Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

The lecture presents the stages and mechanisms of development of the stress reaction, its biological significance, describes the main types of stressors, the effects of hormones involved in the development of stress. The functions of individual components of the stress system and their interaction are shown. The adaptive effects of stress, as well as its role in the formation of human pathology are analyzed in detail. Attention is paid to psychoemotional stress, the features of its development and the impact on the body, including psychosomatic pathology.

Key words: *stress, general adaptation syndrome, psychological stress, stressors, glucocorticoids, catecholamines, hypothalamus, adaptation, psychosomatic disorders*

For citation: Gutsol L.O., Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh. Stress (general adaptation syndrome): Lecture. *Baikal Medical Journal*. 2022; 1(1): 70-80. doi: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-70-80

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ СТРЕССА

Впервые концепцию стресса сформулировал канадский врач-патолог физиолог Ганс Селье в 1936 г. Термин «*стресс*» имеет англоязычное происхождение и обозначает «напряжение», «давление, прикладываемое к системе».

В 20-е годы прошлого века Ганс Селье во время обучения в Пражском университете обратил внимание на то, что при различных экспериментах на животных в ответ на самые разные раздражители (переохлаждение, травма, интоксикация, инфекции, голод) возникал комплекс схожих неспецифических ответных реакций, среди которых наиболее постоянными и закономерными были следующие:

- 1) гиперемия и гиперплазия коры надпочечников;
- 2) инволюция тимико-лимфатической системы;
- 3) эрозии по ходу желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Эти изменения в организме впоследствии были названы «классической триадой стресса по Г. Селье».

Далее эти экспериментальные данные были подтверждены группой исследователей, изучавших людей, получивших обширные ожоги. Итогом длительных экспериментальных и практических исследований стало письмо Г. Селье в редакцию английского журнала «Nature», которое было опубликовано 4 июля 1936 г. под названием «Синдром, вызываемый различными повреждающими агентами». В статье описывались стандартные реакции организма на действие различных болезнетворных агентов. С этого сообщения началось исследование стресса как в психологическом, так и в патофизиологическом аспекте.

Стресс — совокупность неспецифических, стандартных, стереотипных реакций организма на действие чрезвычайных раздражителей — стрессоров, направленных на адаптацию к меняющимся условиям. Стресс — это особое состояние организма, возникающее в ответ на действие любых раздражителей, угрожающих гомеостазу, и характеризующееся мобилизацией неспецифических приспособительных реакций для обеспечения адаптации к действующему фактору.

СТРЕССОРЫ

В качестве стрессора, то есть агента, вызывающего стресс, могут выступать любые внешние или внутренние раздражители, обычные или необычные по своей природе, но предъявляющие к организму повышенные требования, реально нарушающие или потенциально угрожающие постоянству внутренней среды организма. Всякая неожиданность, которая нарушает привычное течение жизни, может быть причиной стресса, в том числе неприятные ощущения и воспоминания, социальные кон-

фликты, производственные, бытовые трудности, которые надо преодолевать, инфекции, интенсивные или продолжительные болевые ощущения, тяжёлая физическая нагрузка, высокая или низкая температура окружающей среды, голод, вынужденная неподвижность, гипоксия и т. д. Вот как сам Селье писал о причинах стресса: «Всё приятное и неприятное, что ускоряет ритм жизни, может приводить к стрессу. Болезненный удар и страстный поцелуй в одинаковой мере могут быть его причиной» [1].

Итак, с точки зрения теории стресса, не имеет значения качество раздражителя, действующего на организм: и неожиданная радость, и конфликтная или угрожающая жизни ситуация, и отрицательные эмоции могут вызвать одинаковую ответную реакцию организма. Решающим фактором в развитии стресс-реакции является сила раздражителя. Если раздражитель предъявляет дополнительные требования к организму, вызывает потребность в адаптации, включении новых приспособительных механизмов, то этот фактор становится стрессором. Однако выраженность стрессовой реакции будет, безусловно, зависеть от интенсивности, длительности и частоты воздействия стрессорного фактора. Кроме того, интенсивность стресс-реакции будет определяться адаптационным потенциалом самого организма, его приспособительных возможностей. Например, физическая нагрузка, обычная для тренированного человека (бег на длинные дистанции) и не вызывающая у него сдвигов гомеостаза, будет сильным стрессором для человека нетренированного — попробуйте пробежать марафон без подготовки!

КЛАССИФИКАЦИЯ СТРЕССОРОВ

Существует много классификаций стрессоров. Согласно одной из них [2], стрессоры разделяются на группы по степени опасности для организма.

Первую группу составляют *чрезвычайные раздражители*, непосредственно воздействующие на организм человека: физические (температура, радиация), химические (яды), механические (травмы), биологические факторы. Также в эту группу входят сильные эмоции, боль, гипоксия, голод.

Другую группу составляют *чрезвычайные раздражители*, которые непосредственно не действуют на организм, но являются *потенциально опасными*, — факторы, которые, по мнению человека, могут представлять для него реальную угрозу (вспомним повесть Артура Конан Дойля «Собака Баскервилей», в которой описана смерть сэра Чарльза Баскервиля, увидевшего вдали большую светящуюся собаку, от страха).

Третью группу составляют *неопасные раздражители*, имеющие *неожиданный характер*, внезапно действующие на организм (например, неожиданный громкий звук), в том числе т. н. коммуни-

кативные стрессоры, связанные с деятельностью второй сигнальной системы (например, *неприятная конфликтная ситуация*).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СТРЕССА

Как любой типовой процесс в патологии, стресс оказывает противоречивое влияние на организм. Он может выполнять защитную, положительную функцию, обеспечивая срочную адаптацию к меняющимся факторам и ситуациям окружающей среды. Ганс Селье назвал полезный стресс эустрессом. Например, это стресс, обусловленный положительными эмоциями, ситуациями, при которых человек осознаёт все предстоящие проблемы, знает, как их решить, и настроен на позитивный результат. Эустресс — это непродолжительный стресс невысокой интенсивности; он необходим для полноценной жизни здорового человека.

Продолжительный и чрезмерно интенсивный стресс называется дистрессом. В таком случае стресс становится фактором, способствующим или вызывающим патологические процессы в организме, лежащие в основе развития т. н. болезней адаптации, которые мы рассмотрим далее.

КЛАССИФИКАЦИЯ СТРЕССА

По происхождению выделяют соматический (средовой) и психоэмоциональный стресс [3].

Соматический стресс обусловлен воздействием факторов окружающей среды, напрямую изменяющих гомеостаз организма. К таким факторам относятся: резкие изменения климатических условий (температуры окружающей среды, атмосферного давления, влажности); смена часовых поясов; чрезмерные физические нагрузки; болевой синдром; голод и т. д.

Психоэмоциональный стресс возникает вследствие воздействия достаточно сильных факторов, оказывающих влияние на организм человека через изменения активности высшей нервной деятельности.

Психоэмоциональный стресс можно разделить на информационный и эмоциональный стресс.

В основе *информационного стресса* лежит получение и осмысление большого объёма информации и необходимость принятия ответственного решения на её основе. Зачастую ситуация усугубляется дефицитом времени. Такой вариант стресса часто возникает у врачей, менеджеров, бухгалтеров и экономистов, руководителей различного звена, пилотов, диспетчеров и операторов.

К основным причинам возникновения *эмоционального стресса* относятся: чувство вины и обиды, обмана, ощущение опасности или явной угрозы самому себе или близким людям, изменение социального статуса и условий труда (увольнение, но-

вый коллектив, повышение в должности), наличие неизлечимой болезни, совершение преступления, техногенные катастрофы, боевые действия.

Немаловажной особенностью психологического стресса является тот факт, что первые клинические проявления серьёзного психического потрясения могут появиться через некоторое время и даже спустя несколько месяцев после произошедшего события [4].

СТАДИИ СТРЕССА ПО Г. СЕЛЬЕ

Любой стрессор прямо или опосредованно действует на центральные нервные структуры, управляющие адаптационной деятельностью организма. Эти структуры расположены в коре головного мозга, в ретикулярной формации ствола мозга, в лимбической системе. В этих структурах осуществляется анализ опасности стрессора для гомеостаза и происходит эмоциональное окрашивание восприятия стрессора. Сформировавшийся в вышеперечисленных структурах ответ передаётся различным органам-мишеням, которые обеспечивают развитие неспецифических изменений и являются реакцией организма на предъявленное к нему требование, независимо от его природы. Также инициируются специфические для данного стрессора изменения в организме, связанные с его качеством.

Традиционно в развитии стресса выделяют несколько стадий [5, 6].

I стадия — тревоги — возникает в ответ сразу после начала действия стрессора и развивается в течение первых 6–48 часов.

Реакция тревоги проявляется немедленной мобилизацией защитных ресурсов организма и их перераспределением в пользу интенсивно работающих органов. Одновременно происходит угнетение тех функций, которые для выживания организма в данных условиях имеют меньшее значение, таких как рост, регенерация, пищеварение, репродукция. В этот период формируются инволюция тимико-лимфатической системы (уменьшение размеров тимуса, селезёнки, лимфоузлов), эрозии в желудочно-кишечном тракте, гипотония мышц, гипоксия, гипотермия и ряд других изменений. Катаболические реакции начинают преобладать над анаболическими. Надпочечники увеличивают секрецию ранее наработанных и находящихся в депо (гранулах) гормонов, и это приводит к исчезновению липосом в клетках коры надпочечников и хромаффинных веществ в мозговом слое. Далее синтез гормонов надпочечников увеличивается, и гиперфункция приводит к гипертрофии органа.

Выраженность этих реакций прямо пропорциональна силе и патогенности стрессора. При действии стрессоров небольшой интенсивности и умеренной патогенности не будет формироваться явного угнетения функции органов.

В этот период прослеживается различие в реакции организма на непосредственно воздействующие на организм человека и психоэмоциональные стрессоры. Первая группа стрессоров повреждает ткани организма и приводит к изменению метаболизма. Возникает необходимость активировать компенсаторные механизмы для поддержания гомеостаза: увеличивается выработка катехоламинов, которые инициируют проявление ряда адаптивных реакций. При развитии психоэмоционального стресса симпато-адреналовая система активируется в отсутствие значимых сдвигов в гомеостазе. Такую реакцию организма отмечал ещё предшественник Г. Селье в формировании теории стресса У. Кэннон [7]. Он изучал роль симпатической нервной системы и мозгового вещества надпочечников при напряжённых, чрезмерных эмоциональных реакциях организма. Ответ организма в случаях конфликтных, угрожающих ситуаций был охарактеризован учёным как «fight-or-flight» («борись или беги»). Первыми проявлениями активации симпато-адреналовой системы являются повышение общего периферического сопротивления и увеличение силы и частоты сердечных сокращений.

Если мобилизованных резервов организма для противодействия стрессору оказывается достаточно, то адаптация развивается быстро.

Выраженность этой стадии зависит от силы и продолжительности действия раздражителя.

II стадия — резистентности — характеризуется высоким уровнем синтеза гормонов стресса (их содержание в крови может повышаться в 10–20 раз) и перестройкой систем организма, которые обеспечивают адаптацию к действию стрессора. Резистентность организма поднимается выше исходного уровня — и не только к агенту, явившемуся причиной стресса, но и к другим патогенным раздражителям. Это свидетельствует о неспецифичности стресс-реакции.

Стресс, дошедший до стадии резистентности, Г. Селье истолковывал как общий адаптационный синдром (ОАС). В случае прекращения влияния стрессора в эту стадию активируются механизмы долговременной адаптации, нормализуется уровень гормонов стресса, происходит восстановление морфологии и функции органов и тканей до нормы; физиологический стресс на этом заканчивается. Сколько-нибудь выраженных патологических последствий не наступает.

Если патогенный раздражитель имеет чрезмерную силу или действует длительно, многократно, то адаптационные возможности организма могут оказаться несостоятельными. Это приводит к снижению резистентности и развитию конечной стадии ОАС — стадии истощения.

III стадия — истощения. В эту стадию истощается кора надпочечников, наступает её прогрессирующая атрофия и уменьшается продукция глюкокортикоидов (ГК). Также снижается активность

симпато-адреналовой системы, угнетаются все защитные процессы в организме. В результате резистентность организма к любым стрессорам падает до минимума. Длительные катаболические реакции приводят к необратимым структурным изменениям в органах и тканях. Стадия истощения характеризует собой переход эустресса в дистресс. Одним из предлагавшихся признаков отличия эустресса от дистресса является отсутствие увеличения надпочечников.

СТРЕСС-СИСТЕМА

Стресс-система — сложный регуляторный комплекс, который координирует механизмы адаптации и поддерживает гомеостаз организма в изменяющихся условиях. Эта система состоит из стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем.

СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩАЯ СИСТЕМА

Основные компоненты стресс-реализующей системы:

1. Симпато-адреналовая система, эффекторными гормонами которой являются катехоламины (КА) — норадреналин и адреналин.

2. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, эффекторными гормонами которой являются глюкокортикоиды (преимущественно кортизол).

Путь активации гиперпродукции катехоламинов. При действии стрессора на организм активируются многие структуры головного мозга, в т. ч. и гипоталамус. Как высший вегетативный центр он активирует симпатическую нервную систему, которая, в свою очередь, через симпатический ствол и чревной нерв активирует мозговой слой надпочечников. Это приводит к увеличению образования и поступления во внутреннюю среду организма гормонов мозгового слоя надпочечников — адреналина и норадреналина.

Путь активации гиперпродукции глюкокортикоидов. Поскольку гипоталамус является также высшим эндокринным центром, то под воздействием стрессора в гипоталамусе увеличивается синтез кортиколиберина (КЛ), который поступает в аденогипофиз, где стимулирует продукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ выделяется в кровь и усиливает синтез глюкокортикоидов в корковом слое надпочечников.

Гипоталамус и его роль в развитии стресса

Решающую роль в формировании стресса играет гипоталамус, активация которого наступает при действии любого стрессора. Гипоталамус — это орган центральной нервной системы, который, получив информацию о появлении стрессо-

ра, запускает работу всей стресс-системы, координирует эндокринные, метаболические и поведенческие реакции организма на стрессоры. Особенности строения и физиологии гипоталамуса имеют большое значение для развития стресс-реакции.

Гипоталамус — отдел промежуточного мозга, контролирующей гомеостаз нашего организма.

В гипоталамусе имеются центры, контролирующие процессы теплоотдачи и теплопродукции, аппетита и насыщения, жажды и диуреза, регуляции артериального давления и др.

Наряду с центрами, контролирующими гомеостатические процессы, в гипоталамусе есть центры, участвующие в формировании эмоциональных реакций. Это центры ярости, наказаний и удовольствия.

Раздражение *центра ярости (гнева)* провоцирует агрессивную эмоционально-вегетативно-двигательную реакцию и развитие сильного стресса. Стимуляция *центра наказаний* провоцирует ощущение страха, недовольства, вызывает сильную боль и активную реакцию избегания. Центр наказаний взаимосвязан с центром ярости; их совместная активация обеспечивает внешнюю ответную реакцию в виде обороны и избегания, а также усиление продукции эндогенных опиоидов.

При невозможности или ограничении двигательной-эмоциональной реакции, координируемой центром гнева, преобладают реакции, формируемые центром наказаний. В таком случае развивается сильный и патогенный стресс и сопровождающие его болезни адаптации.

Например, при моделировании у животных болевого стресса в условиях полной иммобилизации у животных не было возможности реализовать двигательные реакции ярости. На этом фоне выделялось недостаточное количество ограничивающих активность стресс-реализующих систем эндогенных опиоидов.

Аналогичная ситуация у людей развивается при психоэмоциональном стрессе. В силу социальных и культурных традиций люди часто вынуждены ограничивать внешние эмоциональные и двигательные реакции, в результате чего происходит стимуляция центра наказаний на фоне торможения реакций ярости. В этих условиях гиперактивируются стресс-реализующие системы на фоне недостаточности стресс-лимитирующих систем и создаются условия для развития патологического стресса. Наиболее патогенные ситуации создаются при невозможности реализовать оборонительные реакции, если индивид зависит от источника стресса, что приводит к социальному стрессу безысходности.

В гипоталамусе также находится *центр удовольствий (или награды, удовлетворения)*, который является компонентом стресс-лимитирующих систем. Центр удовольствий тесно связан с центром ярости, поэтому умеренная активация центра ярости может сопровождаться положительными эмоциями. Очевидно, это необходимо для обеспече-

ния защитного эффекта эмоциональной разрядки при угрозе дистресса.

Эмоциональные реакции, опосредованные активностью гипоталамуса, тесно взаимосвязаны с деятельностью лимбической системы. Лимбическая система состоит из функционально взаимосвязанных структур головного мозга (поясная, парагиппокампальная и зубчатая извилина, гиппокамп, обонятельная луковица, обонятельный тракт и прилежащие участки коры). Лимбическая система обеспечивает регуляцию эмоционально-мотивационного поведения (при страхе, агрессии, стрессе), которое может сопровождаться эмоционально окрашенными двигательными реакциями. При этом она способна как усиливать, так и подавлять их интенсивность.

СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ

Процесс адаптации к повторяющемуся воздействию стрессоров сопровождается активацией механизмов, ограничивающих сверхвозбуждение стресс-реализующих систем. Таким образом предотвращается чрезмерное повышение уровня гормонов стресса в организме и вероятность стрессорных повреждений органов и тканей. Реакции и механизмы, ограничивающие интенсивность стресса, объединяют в стресс-лимитирующую систему.

Выделяют центральные (центральная стресс-лимитирующая система) и периферические (периферическая стресс-лимитирующая система) механизмы.

Основными компонентами центральной стресс-лимитирующей системы являются ГАМК- и опиоидэргические.

ГАМК-эргические нейроны образуют из глутамата γ -аминомасляную кислоту (ГАМК), которая вместе со своим метаболитом, γ -оксимасляной кислотой, тормозит чрезмерное возбуждение симпатико-адреналовой и гипофизарно-адреналовой систем: вызывает пре- и постсинаптическое торможение нейронов, ограничивает секрецию гормонов стресса.

Опиоидные пептиды — группа пептидов (эндорфины, энкефалины, динарфины и др.), продуцируемых нейронами, локализованными в разнообразных структурах центральной нервной системы (ЦНС). Они вызывают ряд физиологических эффектов, среди которых анальгезия, эйфория, агрессивное поведение, мотивации удовлетворения, половое влечение, пищевое насыщение. При стрессе опиоидные пептиды тормозят выработку кортиколиберина, вазопрессина, глюкокортикоидных гормонов и КА.

Основные компоненты периферической стресс-лимитирующей системы — это простагландины и антиоксиданты.

Простагландины (ПГЕ₂, ПGI₂) угнетают выход норадреналина из симпатических нервных окончаний. Кроме того, они являются вазодилататорами

и уменьшают ишемическое повреждение органов и тканей. В основе цитопротективного действия лежит их способность подавлять перекисное окисление липидов (ПОЛ) и тем самым предупреждать повреждающее действие продуктов перекисного окисления липидов на мембраны клеток.

Антиоксиданты — системы защиты клетки от повреждения свободными радикалами при развитии оксидативного стресса в органах-мишенях, инициированного большими дозами КА. К антиоксидантам относятся витамины Е, А, С и ферменты каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза. Эти антиоксиданты предотвращают чрезмерную активацию ПОЛ и, соответственно, разрушение мембран клетки. Ферментные антиоксидантные системы клетки являются индуцибельными, и при повторных активациях ПОЛ их мощность нарастает, что повышает резистентность организма.

Активация стресс-лимитирующих систем происходит не после, а одновременно со стресс-реализующими, и их функции тесно сопряжены. Организм способен самостоятельно регулировать интенсивность стресс-реакции путём формирования петель отрицательной обратной связи и секреции стресс-лимитирующих веществ параллельно со стресс-реализующими. Например:

1. Простагландины Е тормозят выход норадреналина из пресинаптических терминалей и уменьшают его уровень, снижая возбуждение симпатической системы.

2. АКТГ и эндорфин синтезируются в клетках гипофиза из общего предшественника проопиомеланокортина под влиянием кортиколиберина и выбрасываются в кровь под влиянием стрессоров одновременно.

3. Глюкокортикоиды по механизму отрицательной обратной связи ограничивают синтез и АКТГ, и эндорфинов.

4. Под влиянием стресс-факторов из надпочечников выделяются адреналин и опиоид мет-энкефалин.

АДАПТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

Адаптация — процесс приспособления организма к факторам внешней и внутренней среды. Целью реакции организма на стрессор является восстановление гомеостаза.

Различают срочную и долговременную стрессорную адаптацию.

Срочная адаптация основана на эффектах гормонов стресса. Эти эффекты неспецифичны и активируются для противодействия любому стрессору независимо от его вида. Они направлены на активацию работы тех органов, которые жизненно важны и необходимы для адаптации к меняющимся условиям. Механизм адаптогенного действия

глюкокортикоидов и катехоламинов заключается в изменении углеводного, белкового, липидного и других обменов и целевом перераспределении субстратов метаболизма в пользу органов, противодействующих стрессору.

Изменения углеводного обмена. Глюкокортикоиды и катехоламины — антагонисты инсулина, повышающие уровень глюкозы в крови. Глюкокортикоиды стимулируют процессы глюконеогенеза (синтез глюкозы из аминокислот, жирных кислот, глицерина и др.), катехоламины активируют гликогенолиз, и развивается гипергликемия. Несмотря на гипергликемию, поступление глюкозы в инсулинозависимые ткани и органы (скелетные мышцы, органы желудочно-кишечного тракта, жировая ткань) понижается, т. к. глюкокортикоиды понижают чувствительность этих клеток к инсулину. Одновременно повышается доступность глюкозы для мозга, надпочечников, эритроцитов — их клетки имеют инсулинонезависимые системы захвата и метаболизма глюкозы.

Изменения белкового обмена. Глюкокортикоиды увеличивают синтез белка в сердечной мышце, печени, в органах ЦНС, но одновременно снижают синтез белка и повышают его распад в коже, костях, скелетных мышцах, в лимфоидной и жировой ткани.

Изменения жирового обмена. Под влиянием катехоламинов и глюкокортикоидов активируется липолиз, освобождая из подкожной жировой клетчатки, лёгких и костного мозга неэтерифицированные жирные кислоты, используемые сердечной и скелетными мышцами, а также почками как энергетические субстраты. Образующиеся при катаболизме белков и липидов аминокислоты и глицерин служат источником для глюконеогенеза в печени и почках.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Под влиянием КА изменяется сосудистый тонус: в сердце, головном мозге, лёгких сосуды расширяются, в подкожной жировой клетчатке, коже, желудочно-кишечном тракте они спазмируются. В результате кровотоков перераспределяется в пользу интенсивно работающих органов. Также увеличиваются частота и сила сердечных сокращений, увеличиваются объём циркулирующей крови, артериальное давление и скорость кровотока, что активирует транспорт O_2 и субстратов к тканям.

Кроме того, катехоламины стимулируют активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В результате в крови увеличивается циркуляция вазоконстрикторов ангиотензина 2 и вазопрессина, которые усугубляют повышенный сосудистый тонус. Также в результате повышенного синтеза альдостерона и антидиуретического гормона увеличивается объём циркулирующей крови. Таким образом, РААС участвует в механизме развития артериальной гипертензии при стрессе.

Изменения в дыхательной системе. Адреналин расширяет бронхи и улучшает их проходимость. Глюкокортикоиды усиливают бронхолитический

эффект катехоламинов. Результатом их совместного действия являются гипервентиляция, повышающая эффективность внешнего дыхания.

Изменения в системе крови и иммунной системе. При избытке глюкокортикоидов активируются эритропоэз и тромбоцитопоэз, увеличивается число нейтрофилов; моно- и лимфоцитопоэз при этом угнетаются. В крови развивается лимфопения, а также эозинопения, что приводит к угнетению клеточного и гуморального иммунитета; подавляется фагоцитоз.

Противовоспалительное действие глюкокортикоидов связано с тем, что они стабилизируют мембраны клеток, снижают проницаемость сосудов воспаления, тормозят выход из клеток медиаторов воспаления, угнетают эмиграцию лейкоцитов из сосудов в очаг воспаления. Являясь антипиретиками, глюкокортикоиды препятствуют развитию лихорадки. Вследствие усиления апоптоза лимфоцитов подавляется иммунный ответ.

Поскольку поддержание гомеостаза в условиях стресса — процесс сложный и многоступенчатый, в него вовлечены разнообразные гормоны, действующие в синергизме с основными гормонами стресса — катехоламинами и глюкокортикоидами.

Кортиколиберин. Кортиколиберин не только усиливает синтез АКТГ, но и активирует центр страха и тревоги, вызывает анорексию и повышает двигательную активность.

Адренокортикотропный гормон. АКТГ стимулирует кору надпочечников и обладает вненадпочечниковыми эффектами, среди которых можно отметить влияние на поведенческие реакции — АКТГ усиливает тревогу и страх, подавляет половое влечение, повышает кратковременную память.

Таким образом, кортиколиберин и АКТГ участвуют в формировании характерного эмоционального фона в начальной стадии стресса.

Вазопрессин. Ряд стрессоров, вызывающих дегидратацию и гиповолемию, очень сильно стимулируют вазопрессиногенез. Вазопрессин, продукция которого в при чрезвычайных ситуациях может многократно возрасти, задерживает воду и сохраняет объём циркулирующей крови, вызывает сужение сосудов кожи и мышц, а в больших дозах — и коронарных сосудов (в связи с чем он является фактором риска сердечно-сосудистой патологии при стрессе). Поведенческие эффекты этого гормона заключаются в стимуляции памяти.

Гормоны щитовидной железы. Гиперсекреция гормонов щитовидной железы формируется преимущественно при стрессе, вызванном переохлаждением. Эти гормоны увеличивают основной обмен и способствуют развитию гипергликемии, повышают катаболизм белка, усиливают липолиз, что способствует кетоацидозу (при недостаточном увеличении продукции инсулина или инсулинорезистентности); увеличивают диурез, повышают возбудимость ЦНС и симпатической нервной системы, в результате чего могут отмечаться тахи-

кардия и гипертония. Дополнительным эффектом гормонов стресса при интенсификации обмена веществ является увеличение температуры тела.

При длительном действии слабого или умеренного стрессора наступает долговременная (специфическая) адаптация: специфическая резистентность к конкретному виду стрессора повышается и уровень гормонов стресса нормализуется. Активируются процессы анаболизма, восстанавливаются потраченные запасы и даже формируется их резерв, т. е. формируется структурный след адаптации.

Структурный след — совокупность структурных изменений, развивающихся в пределах функциональной системы, отвечающих за её адаптацию и увеличивающих её мощность.

Например, если в качестве стрессора выступают повышенные физические нагрузки, структурный след адаптации будет заключаться в гипертрофии скелетной мускулатуры, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Физические нагрузки, являвшиеся в начале тренировок чрезмерными, становятся обыденными, и физиологический стресс завершается, уровень гормонов стресса снижается до нормального значения.

ПАТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

Ещё Г. Селье отметил, что стресс не всегда оказывает положительное влияние на организм, он может быть причиной или условием развития патологических процессов и болезней [8]. Г. Селье ввёл понятие «болезни адаптации» или «стресс-болезни».

При действии на организм чрезмерных по продолжительности, силе или сложности раздражителей стресс-реакция становится чрезмерно длительной и интенсивной и из звена адаптации к различным факторам среды превращается в звено патогенеза различных неинфекционных заболеваний. Стресс может являться важным звеном патогенеза язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, иммунодефицитов, онкозаболеваний, ожирения, сахарного диабета и др.

Основные патогенетические механизмы формирования болезней адаптации. Универсальным механизмом повреждения органов и тканей являются изменения метаболизма клеток, наблюдаемые при интенсивном стрессе. Под влиянием большого количества катехоламинов активируется свободнорадикальное и перекисное окисление липидов и белков и формируется так называемый оксидативный стресс. В результате повреждаются клеточные мембраны и другие структуры клеток. Повреждение клеточной мембраны приводит к поступлению воды в клетку и её набуханию. Дестабилизация лизосомальных мембран приводит к высвобождению протеолитических ферментов в цитоплазму и аутопротеолизу клетки. Такие изменения, выраженные

в большей или меньшей степени, могут развиваться в различных органах. Формирование болезней адаптации также основано и на следующих механизмах.

Артериальная гипертензия. Избыток катехоламинов усиливает силу и частоту сердечных сокращений, увеличивая минутный объём сердца. Также они вызывают спазм сосудов и повышают периферическое сопротивление.

Ишемическая болезнь сердца. Длительный избыток гормонов стресса повышает содержание атерогенных липопротеидов в крови и провоцирует развитие атеросклероза. Кроме того, катехоламины могут напрямую повреждать кардиомиоциты вследствие усиления перекисного окисления липидов, они усиливают вход кальция в клетки миокарда. Кальций в свою очередь нарушает расслабление миофибрилл и активирует различные ферменты, в т. ч. разрушающие дезоксирибонуклеиновую кислоту.

Сахарный диабет. Гормоны стресса — антагонисты инсулина. Катехоламины вызывают распад гликогена, ГК усиливают глюконеогенез. И то, и другое способствует гипергликемии. Помимо этого, ГК участвуют в развитии инсулинорезистентности, они снижают ответ бета-клеток поджелудочной железы на повышение уровня глюкозы в крови и блокируют экзоцитоз инсулина. В экспериментах *in vivo* описан апоптоз бета-клеток под действием этих гормонов [9, 10].

Иммунодефициты. ГК вызывают катаболизм белков в лимфоидной ткани и ускоряют апоптоз клеток иммунной системы. С развитием иммунодефицитов повышается риск инфекций и опухолей.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Катехоламины вызывают ишемию слизистых оболочек. ГК снижают синтез защитной слизи и бикарбоната (вследствие угнетения синтеза простагландинов), таким образом усиливается повреждение слизистых оболочек и снижаются их регенераторные возможности.

Также результатом стресса могут быть неврозы, депрессии и другие психические расстройства.

Таким образом, большинство заболеваний поражают органы и системы, которые во время стресса оказываются в «метаболическом проигрыше». Высока патогенность хронического стресса для лиц с недостаточностью стресслимитирующих систем, гипокортицизмом, синдромом хронической усталости, гипопитарной недостаточностью.

Для ограничения повреждающего действия стресса можно воздействовать на различные звенья патогенеза стресс-реакции:

1. Для ограничения возбуждения нейронов головного мозга возможно применение седативных препаратов.
2. Для снижения эффектов катехоламинов используются адреноблокаторы.
3. Для уменьшения интенсивности оксидативного стресса и клеточного повреждения применяют ингибиторы ферментов и антиоксиданты.

4. Формирование положительных эмоций используется для активации центра удовольствия и собственных стресс-лимитирующих систем.

Например, опасность длительного отрицательного эмоционального состояния заключается в том, что сформировавшийся в ЦНС генератор патологически усиленного возбуждения нейрогуморальным путём начинает оказывать непрерывные нисходящие влияния на соматовисцеральные функции. Если при кратковременных стресс-реакциях изменённые функции быстро возвращаются к исходному уровню, то в условиях хронического стресса длительные перегрузки приводят к необратимым изменениям в отдельных звеньях саморегуляции какой-либо функции. Выход из строя того или иного органа и развитие соответствующего заболевания обусловлены генетической предрасположенностью и избирательным вовлечением их в патологический процесс.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Развитие стресса под влиянием психоэмоциональных раздражителей имеет свои особенности, поскольку они непосредственно не приводят к нарушениям гомеостаза. Психоэмоциональный стресс возникает вследствие воздействия достаточно сильных факторов, оказывающих влияние на организм человека через изменения активности высшей нервной деятельности.

Российскими и белорусскими медиками описана роль эмоционального стресса в развитии соматических и психических заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС; особенно эти нарушения были выражены при длительном, интенсивном стрессе [10]. Стрессу, а точнее его негативным последствиям, особенно подвержены одинокие люди.

Набор психических стрессоров и характер реакций на них обусловлены особенностями индивидуального опыта и поэтому чрезвычайно разнообразны. Одно и то же воздействие может оказаться стрессогенным, непереносимым для одного и быть безразличным или даже желаемым для другого [12].

Ещё одной особенностью является различие начальных реакций на физические и психоэмоциональные стрессоры. Физические стрессоры, такие как инфекции, лихорадка, тепловое воздействие и интоксикации, как правило, вызывают вазодилатацию и падение артериального давления, а симпатoadреналовая активация является неспецифическим компонентом общего адаптационного синдрома на эти сдвиги гомеостаза. Напротив, психосоциальные стимулы чаще всего ведут к прямой симпатической активации, без опосредования через падение сосудистого тонуса и артериального

давления, так как биологическая функция неспецифической реакции на эти стрессоры заключается, в частности, в приведении организма в состояние, оптимальное для интенсивной деятельности [13]. Эмоциональный стресс так же, как и соматический, представляет собой мобилизацию всех систем организма, которая готовит его к физической деятельности («борьба — бегство»). Надо отметить, что активация стресс-системы под влиянием психосоциальной стимуляции является не совсем адекватной, поскольку возбуждаются защитные механизмы, предполагающие физическую активность, однако она практически отсутствует вследствие её неприемлемости с общественной точки зрения.

В современном социуме психические нагрузки значительно преобладают над физическими. Люди реагируют не только на реальные, текущие ситуации, но и на воображаемые опасности, мучительные эмоционально насыщенные воспоминания, множество негативно окрашенных сообщений, в частности, доставляемых средствами массовой информации. Под влиянием длительных эмоциональных нагрузок развиваются различные психосоматические расстройства, формирование и характер которых зависят от генетической предрасположенности, от приобретённой в онтогенезе недостаточности тех или иных систем организма и особенностей личности.

Представление о тесной взаимосвязи самочувствия человека с его психическим, прежде всего эмоциональным, состоянием является одним из важнейших в современной медицине и медицинской психологии. Изменения в психосоматической регуляции лежат в основе возникновения психосоматических расстройств и болезней.

Психосоматические расстройства (от греч. *psyche* — душа и *soma* — тело) — нарушения функций внутренних органов и систем, возникновение и развитие которых в наибольшей степени связаны с нервно-психическими факторами, переживанием острой или хронической психологической травмы, специфическими особенностями эмоционального реагирования личности.

В общем виде механизм возникновения психосоматозов может быть представлен следующим образом: психический стрессовый фактор вызывает аффективное напряжение, активизирующее нейроэндокринную и вегетативную нервную систему с последующими изменениями в сосудистой системе и во внутренних органах. Первоначально эти изменения носят функциональный характер, однако при продолжительном и частом повторении они могут стать органическими, необратимыми.

Выраженные психосоматические расстройства разнообразны, они могут поражать практически любые органы и системы. Выделяют [14]:

- Психосоматические реакции (головные боли, расстройства сна, энурез, рвота и т. д.). Такие ре-

акции обычно кратковременны. Они обычно возникают непосредственно вслед за переживанием неприятных или опасных обстоятельств.

- Функциональные психосоматические нарушения, которые связаны с более значительными однократными неблагоприятными обстоятельствами или с повторяющимися жизненными трудностями. Они продолжительны, но не сопровождаются повреждениями структур органов и систем. Их проявления могут быть разнообразны. Это могут быть расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта (анорексия, желудочные спазмы, поносы, запоры), сердечно-сосудистой системы (кардиалгия, сердечная дизритмия, артериальная гипер- или гипотония), органов дыхания (диспноэ, апноэ, «невротический» кашель) и т. д.

- Психосоматические заболевания с органической манифестацией, которые проявляются, например, в форме эндокринных заболеваний психогенного происхождения.

Таким образом, избыток негативных эмоций, переживание неопределённости, излишнее психоэмоциональное напряжение являются патогенными факторами и сопутствуют возникновению и развитию психосоматической патологии. Дополнительными к вышеприведённым методам коррекции и профилактики стрессовых расстройств являются методы психической саморегуляции.

Несмотря на то, что стресс лежит в основе множества заболеваний, по мнению Г. Селье, нет смысла его избегать, так как «стресс — это аромат и вкус жизни, и избежать его может лишь тот, кто ничего не делает... Мы не должны, да и не в состоянии избегать стресса. Полная свобода от стресса означала бы смерть». Без некоторого уровня стресса никакая активная деятельность невозможна.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J*. 1950; 1(4667): 1383-1392. doi: 10.1136/bmj.1.4667.1383
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. *Общая патофизиология (с основами иммунопатологии): учебник для студентов мед-ВУЗов*. СПб.: ЭЛБИ; 2005 [Zaichik AS, Churilov LP. *General pathophysiology (with principles of immunopathology): Textbook for medical students*. Saint Petersburg: ELBI; 2005. (In Russ.)].
3. Яковлев Е.В., Леонтьев О.В., Гневyshev Е.Н. *Психология стресса: учебное пособие*. СПб.: Изд-во Университета при МПА ЕвразЭС; 2020. [Yakovlev EV, Leontiev OV, Gnevyshev EN. *Psychology of stress: tutorial*. Saint Petersburg; 2020. (In Russ.)]. URL: <https://www.miep.edu.ru/upload/science/izdaniya-universiteta-pri-mpa-evrazes/Yakovlev-Psychology-of-stress-2020.pdf>
4. Кутбидинова Р.А. *Психология стресса (виды стрессовых состояний, диагностика, методы саморегуляции)*. Южно-Сахалинск: СахГУ; 2019. [Kutbiddinova RA. *Psychology of stress (types of stresses, diagnostics, methods of autoregulation)*.

Yuzhno-Sahalinsk: SahGU; 2019. (In Russ.)). URL: http://sakhgu.ru/wp-content/uploads/page/record_85102/2020_04

5. Selye HA. Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936; 138: 32. doi: 10.1038/138032a0

6. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. (ред.). *Патофизиология. Том 1*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Novitsky VV, Goldberg ED, Urazova OI (eds). *Pathophysiology. Vol. 1*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]. URL: <http://client.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435199.html>

7. Cannon WB. *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. New York: Appleton; 1929. DOI: 10.1080/08856559.1930.10532290

8. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960. [Selye H. *The story of the adaptation syndrome*. Moscow: Medgiz; 1960. (In Russ.)].

9. Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest*. 2012; 122(11): 3854-3857. doi: 10.1172/JCI66180

10. Di Dalmazi G, Pagotto U, Pasquali R, Vicenati V. Glucocorticoids and type 2 diabetes: From physiology to pathology. *J Nutr Metab*. 2012; 2012: 525093. doi: 10.1155/2012/525093

11. Игумнов С.А., Лапанов П.С. Ранние и отдаленные психические расстройства у ликвидаторов аварии

на ЧАЭС. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2016; 7(2): 244-257. [Igumnov SA, Lapanov PS. Early and long-term mental disorders in liquidators of the Chernobyl accident. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2016; 7(2): 244-257. (In Russ.)]

12. Юнусова С.Г., Розенталь А.Н., Балтина Т.В. Стресс. Биологический и психологический аспекты. *Ученые записки Казанского университета. Серия Гуманитарные науки*. 2008; 150(3): 139-150. [Yunusova SG, Rosenthal AN, Baltina TV. Stress. Biological and psychological aspects. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Gumanitarnye nauki*. 2008; 150(3): 139-150. (In Russ.)]. DOI: 10.26907/2542-064X

13. Березин Ф.Б., Мирошников М.П. Эмоциональный стресс и психосоматические расстройства. Подходы к терапии. [Berezin FB, Miroshnikov MP. *Emotional stress and psychosomatic disorders. Approaches to therapy*. (In Russ.)]. URL: http://berezin-fb.ru/wordpress/psychology_and_psychosomatic/jemocionalnyj-stress-i-psihosomaticheskie-rastrojstva-podhody-k-terapii

14. Великанова Л.П., Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства: современное состояние проблемы (часть 1). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2005; (4): 79-91. [Velikanova LP, Shevchenko YuS. Psychosomatic disorders: the current state of the problem (part 1). *Social and clinical psychiatry*. 2005; (4): 79-91. (In Russ.)].

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-4217-0617

Гузовская Евгения Владимировна – к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9005-1578

Серебренникова Светлана Николаевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3328-4727

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5982-3875

Для переписки

Гуцол Людмила Олеговна, gutzol@list.ru

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Liudmila O. Gutzol – Cand. Sci. (Biol.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathophysiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-4217-0617

Evgenia V. Guzovskaya – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathophysiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9005-1578

Svetlana N. Serebrennikova – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathophysiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-3328-4727

Igor Z. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-5982-3875

Corresponding author

Liudmila O. Gutzol, gutzol@list.ru

Получена 04.10.2022

Принята 05.12.2022

Опубликована 12.12.2022

Received 04.10.2022

Accepted 05.12.2022

Published 12.12.2022