**Министерство образования Российской Федерации**

**Пензенский Государственный Университет**

**Медицинский Институт**

**Кафедра Хирургии**

Зав. кафедрой д.м.н., \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Реферат

на тему:

**«Общий адаптационный синдром и стресс»**

Выполнила: студентка V курса \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Проверил: к.м.н., доцент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Пенза 2008**

# **План**

1. Клеточные и молекулярные факторы реализации общего адаптационного синдрома

2. Информационно-регуляторные системы, обеспечивающие принцип доминанты при стрессе

2.1 Нейрогенная регуляция

2.2 Гуморальная регуляция

Литература

**1. Клеточные и молекулярные факторы реализации общего адаптационного синдрома**

На клеточно-молекулярном уровне под стрессом понимается угроза нарушения некоего динамического гармонического баланса активных компонентов внутренней среды организма. Такой баланс достигается совокупностью скоординированных реакций и взаимодействием биологически активных молекул. В этом заключается представление о гомеостазе (в широком смысле этого понятия) и о количественной градации стресса в зависимости от степени угрозы нарушений внутреннего баланса. Авторы подчеркивают, что общий адаптационный синдром весьма последователен в своем клиническом выражении, хотя к реализации его привлекается множество активных эндогенных продуктов, перечень которых постоянно пополняется по мере открытия новых молекулярных механизмов. Отсюда следует логическая гипотеза о существовании в организме дискретной координирующей стресс-системы. В реализации общего адаптационного синдрома выделяются два ключевых компонента: кортикостерон-рилизинг гормон (АКТГ) и норэпинефрин (норадреналин), главный медиатор автономной (симпатической) нервной системы. Однако включение этих ключевых компонентов происходит опосредованно. За ними прослеживается сложная цепь молекулярных преобразований, которая отражает взаимодействие целых молекулярных подсистем, составляющих сложный осевой гипофизарно-адреналовый алгоритм и обеспечивающих взаимодействие возбуждения, сдерживания и одновременно ингибирования отдельных вегетативных функций. У различных компонентов стресс-координирующей системы есть множество потенциальных участков взаимодействия, конкретный выбор которых и определяет развитие событий.

Ф.З. Меерсон и М.Г. Пшенникова выделяют пять основных реализующих факторов стресс-реакции на клеточном уровне. В каждом из этих факторов (или иначе — функциональных механизмов) заложена способность оказывать негативное, патологическое воздействие на организм в случае чрезмерно длительной и интенсивной стресс-реакции.

Первый фактор — увеличение концентрации в цитоплазме клеток универсального “мобилизатора” клеточных функций — иона Са++. Поступая в клетку извне и соединяясь с кальмодулином, кальций, как известно, образует активную форму, которая активирует абсолютное большинство протеинкиназ, составляя с ними активное соединение. Это наиболее древний путь активации жизнедеятельности живых организмов, начиная с простейших. Он является стимулятором внутриклеточных процессов — от сокращения и расслабления миофибрилл до участия в узловых метаболических процессах и секреторной продукции. Однако избыточная активация этого механизма, например в кардиомиоцитах, способна привести к контракторному повреждению миофибрилл, к острой сердечной недостаточности и даже к остановке сердца.

Вторым фактором стресс-реакции является усиленный выброс так называемых стрессорных гормонов (катехоламинов, вазопрессина и других), которые, оказывая влияние на активность липаз и фосфолипаз, способствуют интенсификации перекисного (свободнорадикального) окисления липидов (ПОЛ). В результате снижается вязкость липидного слоя биологических мембран и возникает “нестабильность” пептидных связей активных мембраносвязанных белков. В системе стрессорного ответа это является необходимым этапом активации клеточных механизмов всех органов и систем — сердца, печени, скелетной мускулатуры и других. Таким образом, само по себе свободнорадикальное окисление липидов является физиологическим процессом, а его интенсификация представляет собой естественный ответ на сильный раздражитель и обеспечивает столь необходимое в этом ответе функциональное напряжение. В то же время длительная и чрезмерная интенсификация ПОЛ, особенно если она сопровождается угнетением антиоксидантной активности, неизбежно приводит к универсальному повреждению биологических мембран и выполняет роль ключевого патогенетического звена в комплексе возникающих расстройств.

Третий фактор — мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма в пределах индивидуально детерминированной стресс-реакции, что сопровождается гипергликемией, значительным повышением в крови уровня нуклеотидов, макроэргических соединений, жирных кислот, аминокислот. Это обеспечивает доступность для включения в биохимические процессы субстратов окисления, исходных продуктов биосинтеза и создает необходимое энергетическое подкрепление этих процессов в тех органах, функциональная активность которых наиболее необходима для обеспечения адаптации к возникшей чрезвычайной ситуации. Если же в результате напряженной активности справиться с ситуацией не удается и наступает функциональная декомпенсация этих органов, то дополнительная мобилизация энергетических и структурных ресурсов приводит к прогрессирующему истощению организма. Мобилизация энергетических и структурных ресурсов при стрессе обеспечивается резким усилением катаболизма, который временно подавляет анаболические процессы. При однократном сильном стрессорном воздействии вслед за катаболической наступает анаболическая фаза, когда активируется синтез нуклеиновых кислот и белков в различных органах. Это — естественный компенсаторный процесс, продолжающийся после срочной адаптации при однократном стрессорном воздействии. Главным активным действующим началом в этом процессе является диацилглицерол (ДАГ). В результате повторяющегося стрессорного воздействия накопление ДАГ может спровоцировать неконтролируемый клеточный рост, что, по мнению Ф.З.Меерсона и М.Г. Пшенниковой. играет важную роль в онкогенном эффекте стресса.

Избирательная активация метаболических процессов в органах осуществляется по принципу доминанты. А механизмом реализации этого принципа служит рабочая гиперемия органов, причастных к функциональной системе, ответственной за срочную адаптацию, при одновременном сужении сосудов в органах, испытывающих пониженную функциональную нагрузку. Это закономерный физиологический механизм стресса. Однако длительное существование такой доминанты неизбежно приводит к функциональным, а, структурным нарушениям в органах, подвергающихся ишемии вследствие перераспределения кровотока.

Естественно, что сложная и многофакторная перестройка жизнедеятельности при стрессе основывается на разветвленной и многоплановой системе регуляции. Возможно, пожалуй, даже говорить о существовании в организме нескольких информационно-регуляторных систем, действующих параллельно и сопряженно, дополняя одна другую.

**2. Информационно-регуляторные системы, обеспечивающие принцип доминанты при стрессе**

**2.1 Нейрогенная регуляция**

В понимании регуляторных механизмов общего адаптационного синдрома как ответа организма на чрезвычайные изменения внешней среды особая роль принадлежит управлению не столько общесоматическими, сколько висцеральными функциями. Оно (это направление) относится к наиболее сложным рефлекторным актам, в которых принимают участие все отделы автономной (вегетативной) нервной системы во взаимодействии с соматической нервной системой.

Сложившееся на основе основополагающих работ Дж. Ленгли представление о вегетативной (автономной) нервной системе как о сугубо эфферентной и состоящей в основном из двух антагонистически реагирующих частей — симпатической и парасимпатической — постепенно уступает место более развернутому и сложному толкованию.

Известно, что повреждение спинного мозга, сопровождающееся выпадением ряда соматических функций ниже уровня повреждения, не ведет к прекращению висцеральных процессов. В настоящее время научное познание в области нейрофизиологии и висцеральной физиологии направлено на распознавание структурно-функциональных особенностей интероцепции и висцеральной регуляции, самостоятельной роли, а также механизмов взаимодействия различных отделов вегетативной нервной системы и соматической нейрогеной регуляции, представительства интерорецепции и механизмов висцеральной регуляции в структурах головного мозга. Сформировались представления о двух уровнях управления висцеральными функциями — центральном и относительно автономном периферическом. Исследованиями В.Н.Черниговского, И.А.Булыгина, А.Д.Ноздрачева и других крупных отечественных физиологов установлена организация рефлекторного контроля деятельности внутренних органов в эрго- и трофотропном обеспечении взаимодействия организма с внешней средой, в защитных реакциях и поддержании гомеостаза. Вегетативная (автономная) нервная система приобретает статус сложного, глубоко интегрированного комплекса центральных и периферических нервных структур, поддерживающего определенный функциональный уровень внутренней “жизни” организма и обеспечивающего необходимое для адекватной реакции сопряжение всех функциональных систем.

В последние годы все большую значимость приобретает понятие о метасимпатической нервной системе. Она представляет собой третью часть автономной нервной системы, первоначально обозначенную Ленгли как энтеральная система, состоящая из межмышечного (Ауэрбахова), подслизистого (Мейсснерова) и подсерозного сплетений. Сейчас уже установлено, что интрамуральные структуры метасимпатической нервной системы имеются не только в кишечной стенке. Ими снабжены также сердце, матка, желчный пузырь, мочевой пузырь и мочеточник. На основании результатов прямых микроэлектродных и гистохимических исследований установлено, что метасимпатические нервные сети контролируют микроциркуляцию и достаточно широкий спектр висцеральных функций: моторную, секреторную, экскреторную, местную эндокринную и другие. Наличие собственного сенсорного звена, а также совпадающие с ЦНС принципы построения, функционирования, мелиаторных механизмов обеспечивают метасимпатической нервной системе интимное включение в общую систему нейрогенных информационно-регуляторных процессов организма. В этой общей системе метасимпатическое звено осуществляет базовую регуляцию локальных висцеральных функций, обеспечивая автономную пейсмекерную их осцилляцию. В определенном смысле метасимпатическая нервная система подобна микропроцессору, встроенному в стенку эффекторного висцерального полого органа и обладающему значительной независимостью, не исключающей, однако, существования общего большого компьютера в виде ЦНС. Обоснование относительной независимости, функциональной автономности метасимпатической системы заставило по иному интерпретировать взаимоотношения продолговатомозговой и крестцовой частей парасимпатической вегетативной нервной системы. Обе эти части рассматриваются как инструмент связи ядер продолговатого мозга и крестцового отдела спинного мозга с эффекторным нервным аппаратом. А в качестве эффекторного аппарата выступают интрамуральные структуры метасимпатической нервной системы. Структурные образования парасимпатической нервной системы не имеют собственных исполнительных инструментов. У них нет своего постганглионарного звена, которое есть у симпатической нервной системы. К тому же в отличие от симпатической нервной системы всякий рефлекторный сигнал, поступающий по парасимпатическим нейронам к висцеральным органам, как бы наслаивается на их стабильную базисную осцилляцию, обеспечиваемую автономными пейсмекерными механизмами метасимпатической нервной системы.

Понимание этих нейрофизиологических взаимоотношений исключительно важно при рассмотрении стрессорной ситуации в организме. В этой ситуации симпатическая вегетативная нервная система выполняет функции главного индуктора тревоги, напряжения. Она участвует в управлении процессами срочной адаптации, неизбежно нарушающими гомеостатическое равновесие. Метасимпатическая нервная система незамедлительно включается в управление стабилизацией гомеостатических констант, всячески препятствуя влиянию дестабилизирующих импульсов, поступающих через симпатическую нервную систему, и тщательно оберегая базисный режим осцилляции висцеральных функций.

Таким образом, можно полагать, что метасимпатическая нервная система в обеспечении общего адаптационного синдрома выполняет двойную роль. Она поддерживает сохранность режима базисной осцилляции висцеральных функций на этапе срочной адаптации и, кроме того, активно участвует в управлении механизмами (преимущественно метаболическими, эрго- и трофотропными) долговременной адаптации после прекращения действия стрессорного фактора.

**2.2 Гуморальная регуляция**

Вполне очевидно, что даже сложная многоуровневая нейрогенная регуляция не способна в полной мере обеспечить сопряженную полифункциональную висцеральную активность организма. Она обеспечивает главным образом императивное центральное или автономное регулирование эффекторными функциональными механизмами через специальную систему афферентно-эфферентной связи. Но существует и другая система, обеспечивающая саморегуляцию сопряженных функциональных процессов в масштабах организма, анатомо-функциональных систем и отдельных органов. Эта система основана на иных принципах. Она не имеет столь четко выраженного анатомического аппарата центральной и региональной связи, как нервная система. Сигнальная и регулирующая информация в пределах этой системы осуществляется путем выделения во внутренние среды организма (главным образом — в кровяное русло) особых молекулярных субстанций эндогенного происхождения. Свободно перемещаясь с током крови, лимфы, тканевой жидкости, эти субстанции улавливаются лишь специальными органами-мишенями и клетками-мишенями, которые служат для восприятия предназначенной им специальной информации. При этом создается бесчисленное множество прямых и обратных связей между клетками, органами и функциональными системами, позволяющее бесконечно расширять и при необходимости усложнять информационное поле.

Речь идет о медиаторах в самом широком смысле этого понятия. То есть не только о медиаторах воспаления, иммуногенеза или висцеральных процессов, но и о медиаторах, обеспечивающих широкий диапазон межфункциональных связей. В медицинской и биологической литературе употребляется даже иногда образное выражение об оркестре медиаторов, исполняющем симфонию жизни. И, видимо, не случайно многие медиаторы, обеспечивающие передачу информации в нервных синапсах, такие как адреналин, ацетилхолин и другие, являются также и агентами гуморальной информации.

В последние голы представление о факторах гуморальной регуляции существенно расширилось. Оно уже давно не связывается только с эндокринными органами, специально предназначенными для выработки и выделения тех или иных гормонов. Молекулярными курьерами в широком смысле являются метаболиты всех органов, отражающие и уровень активности, и изменение характера активности, и нарушение функций клеток.

В зависимости от внешних воздействий и от мотивационных потребностей отдельные органы и организм в целом могут пребывать в определенных, достаточно устойчивых функциональных состояниях, различающихся уровнями физиологических и биохимических показателей, а также характером внутреннего взаимодействия субструктур. Одна из ключевых ролей в формировании таких состояний принадлежит, как сейчас известно, регуляторным пептидам, хотя исполнять роль медиаторов, особенно в условиях патологии, могут также полисахаридные и липидные комплексы.

Освобождение и выделение во внутреннюю среду определенного пептида вызывает запуск каскадного процесса выброса одних соединений и, напротив, ингибирования освобождения других. В свою очередь каждый из вновь освобожденных агентов гуморальной информации оказывает влияние на скорость выброса в кровь не только новых регуляторных пептидов, но и тех, которые принадлежат к предыдущим ступеням каскада. В итоге создается обширное и сложное информационное поле с большим числом обратных связей, несущих стабилизирующую, дестабилизирующую и взаимно угнетающую информацию. Это поле создает относительно устойчивое функциональное состояние организма, от которого зависит реакция на внешнее воздействие. В зависимости от функционального состояния, определяемого, в частности, и соотношением регуляторных пептидов, организм может учесть информацию о каком-то внешнем воздействии, ответить на него определенной реакцией на фоне существующего состояния или же изменить свое состояние. Причем даже изменение состояния осуществляется достаточно быстро благодаря наличию дестабилизирующих обратных связей. С другой стороны, и синапсы становятся ареной сложного взаимодействия классических нейромедиаторов с регуляторными пептидами. Это создает эффект частичного разрушения граней между разными формами межклеточной сигнализации — паракринной, эндокринной, нейроэндокринной и нервной.

В последние десятилетия постоянно появляются сообщения о новых регуляторных пептидах, обладающих полифункциональной активностью. Таковы миелопептиды, простагландины и их метаболиты, интерлейкины и многие другие, изучение которых еще не завершено, а перспективы использования в лечебном процессе при различных патологических состояниях уточняются.

В связи с проблемой экстремального состояния особое значение приобретают механизмы регуляции энергетических преобразований в организме. Здесь можно выделить несколько подходов. Один из них вытекает из исследований Г. Селье и теоретических положений синдрома общей неспецифической адаптационной реакции. Этот подход фиксирует внимание на регуляторной активности центральных нейроэндокринных структур — гипоталамуса, гипофиза, коры надпочечников, которые воздействуют на депо углеводов и липидов, а через них — на эффекторные органы-мишени. Хотя последние и способны оказывать влияние на центральные нейроэндокринные структуры путем изменения содержания глюкозы в периферической крови, но в целом данный подход основан на однонаправленном представлении о регуляторном процессе, подобном нейрокринной регуляции и выделяющем руководящие центральные органы и периферические органы-исполнители.

Другой подход, напротив, исходит из того, что метаболизм периферических органов является главным фактором воспроизводства регуляторов энергетического обмена. При этом основным звеном регуляторного воздействия являются полиферментные реакции, в которых множество внутриклеточных и межклеточных регуляторов дублирует действие одной реципрокно влияющей пары регуляторов. При этом значительно увеличивается диапазон устойчивости системы и стабилизируется присущее ей гистерезисное поведение.

В организме кинетические реакции управляются центральным нейроэндокринным воздействием, а непосредственная регуляция энергетическим обменом осуществляется в органах. Благодаря этому клеточная энергетика органов в значительной мере предохраняется от выхода на критические режимы, а колебательная гистерезисная кинетика полиферментативных реакций остается универсальным механизмом регуляции энергетического обмена. Это положение было сформулировано как принцип эквивалентности регуляции на разных уровнях организации организма. Выведенный Е.Е.Сельковым принцип позволяет ориентироваться в возрастающей сложности регуляторных связей при переходе от внутриклеточного уровня к организменному.

По мнению Е.Е.Селькова, весь энергетический метаболизм можно сравнить с качелями, действующими партнерами на которых являются два депо — гликогенное и липидное: взлет одного из партнеров сопровождается снижением другого и наоборот. Такие риципрокные колебания двух резервных источников энергии и строительного материала являются единственно возможной формой длительного функционирования механизмов клеточного энергетического обмена, представленных циклами последовательных биохимических реакций. При отсутствии реципрокной колебательной регуляции эти реакции были бы подвержены постепенному угасанию в связи с рассеиванием и потерями энергии химических связей в энергию тепла. Поэтому энергетический метаболизм работает в колебательном режиме с суточным периодом, в котором смена функциональной осцилляции между двумя партнерами на качелях определяется индивидуальной хронобиологической программой. В метаболических колебаниях клеток, помимо гликогена и липидов, участвуют и другие вещества, связанные регуляторными узами с энергетическим обменом. Так, например, известно, что гликолитическая фаза в клеточном обмене сопряжена с синтезом аминокислот, тогда как фаза глюконеогенеза — с их распадом. Отсюда, как считает автор, можно ожидать, что пул аминокислот должен изменять свою суммарную концентрацию синхронно с пулом триглицеридов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. «Неотложная медицинская помощь», под ред. Дж. Э. Тинтиналли, Рл. Кроума, Э. Руиза, Перевод с английского д-ра мед. наук В.И.Кандрора, д. м. н. М.В.Неверовой, д-ра мед. наук А.В.Сучкова, к. м. н. А.В.Низового, Ю.Л.Амченкова; под ред. Д.м.н. В.Т. Ивашкина, Д.М.Н. П.Г. Брюсова; Москва «Медицина» 2001
2. Елисеев О.М. (составитель) Справочник по оказанию скорой и неотложной помощи, «Лейла», СПБ, 1996 год
3. Ерюхин И.А., Шляпников С.А.Экстремальное состояние организма. Элементы теории и практические проблемы на клинической модели тяжелой сочетанной травмы.—СПб.: Эскулап, 1997.