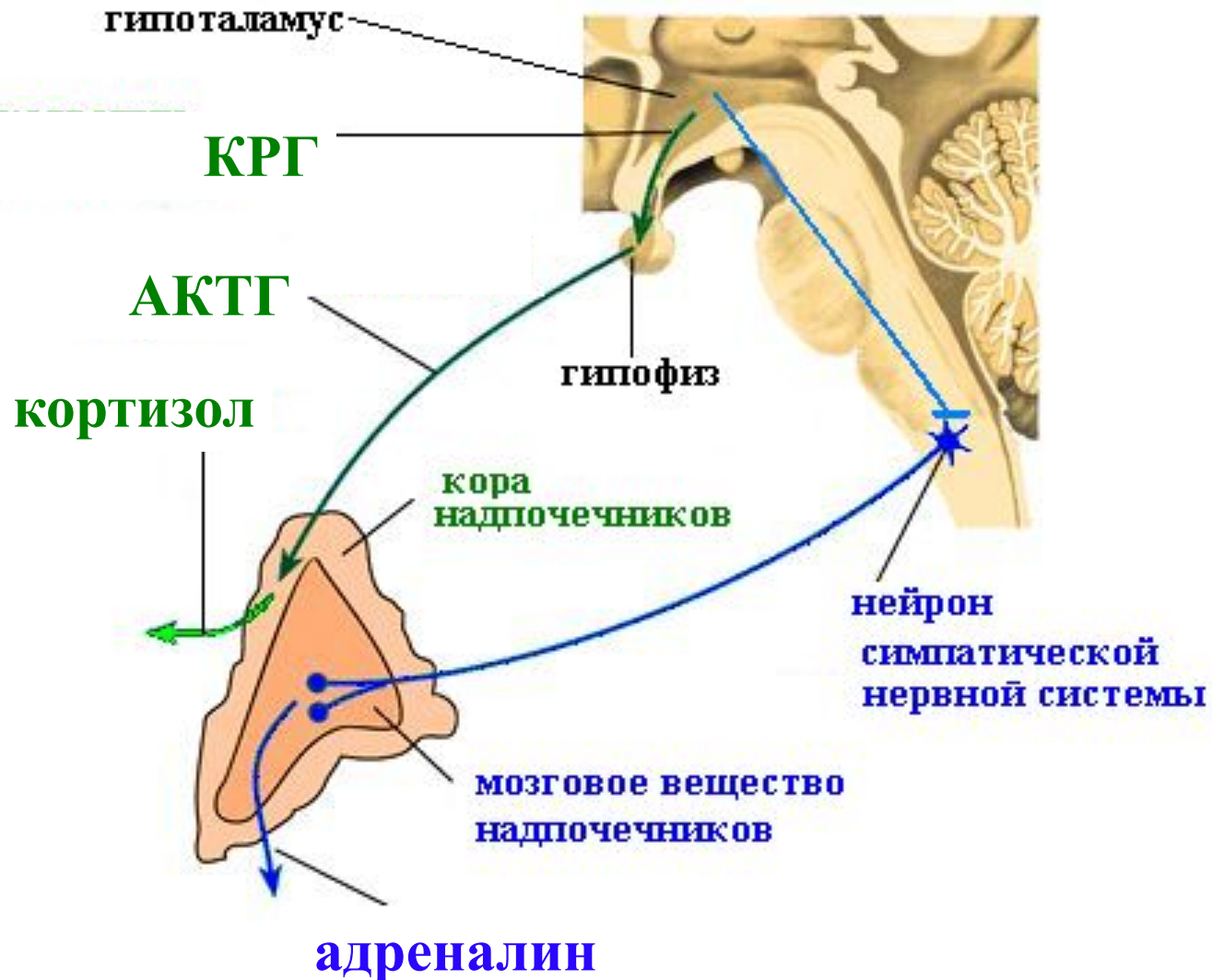


Физиология стресса

2 часть

- ❖ Усиление секреции адреналина
- ❖ Усиление секреции КРГ, АКТГ
- ❖ **Усиление секреции глюкокортикоидов**
- ❖ Усиление секреции эндогенных опиатов
- ❖ Усиление секреции окситоцина и вазопрессина
- ❖ Торможение секреции инсулина, гормона роста, гонадолиберина

Две основные эндокринные стрессорные системы – САС и ГАС



К САС относят:

- Симпатическую НС
 - Адреналин, секретируемый мозговым слоем надпочечников
 - Норадреналин, секретируемый, главным образом, симпатическими синапсами в стенки капилляров
- ☐ Инактивация адреналина и норадреналина происходит в крови

К ГАС относят:

- ❖ Кортиколиберин
- ❖ АКТГ
- ❖ Глюкокортикоиды (кортизол у человека)

А так же

- ❖ эндорфины и энкефалины

И ещё

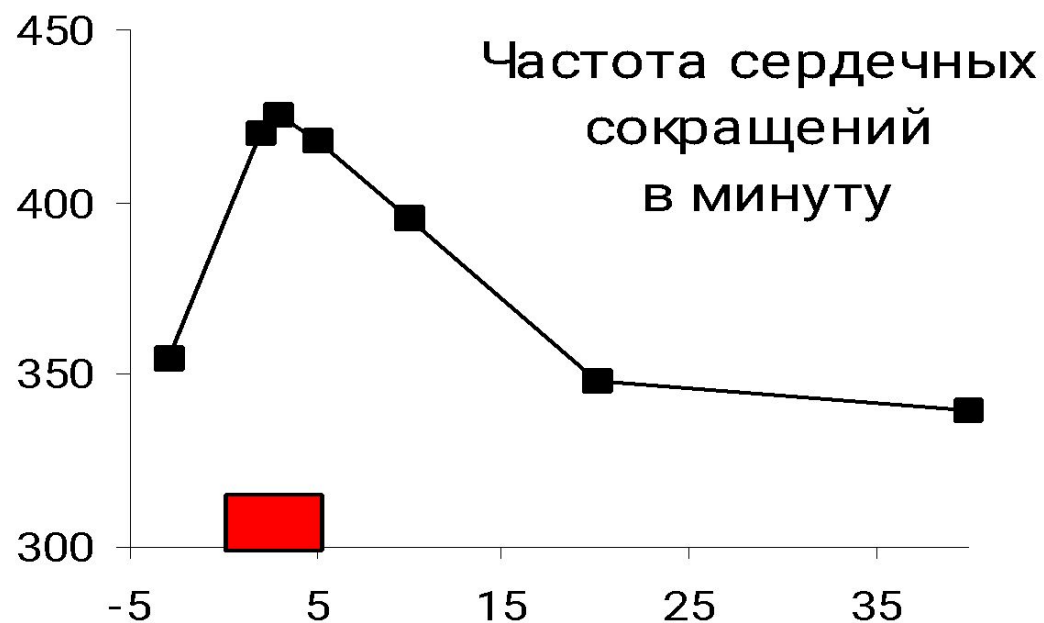
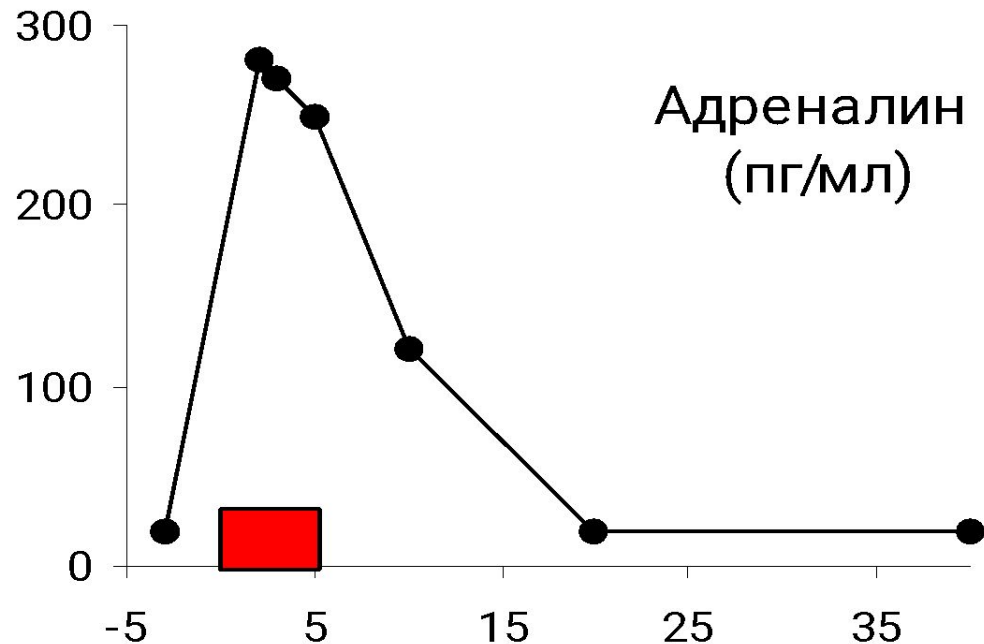
- ❖ вазопрессин
- ❖ ОКСИТОЦИН

□ **Инактивация пептидов происходит в крови (быстро), а стероидов – в печени (долго)**

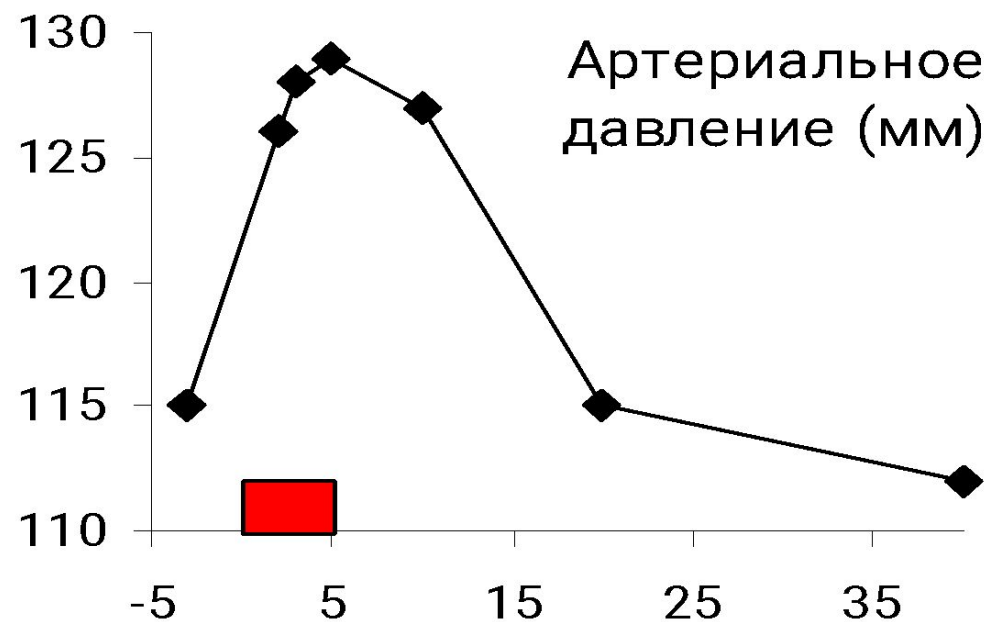
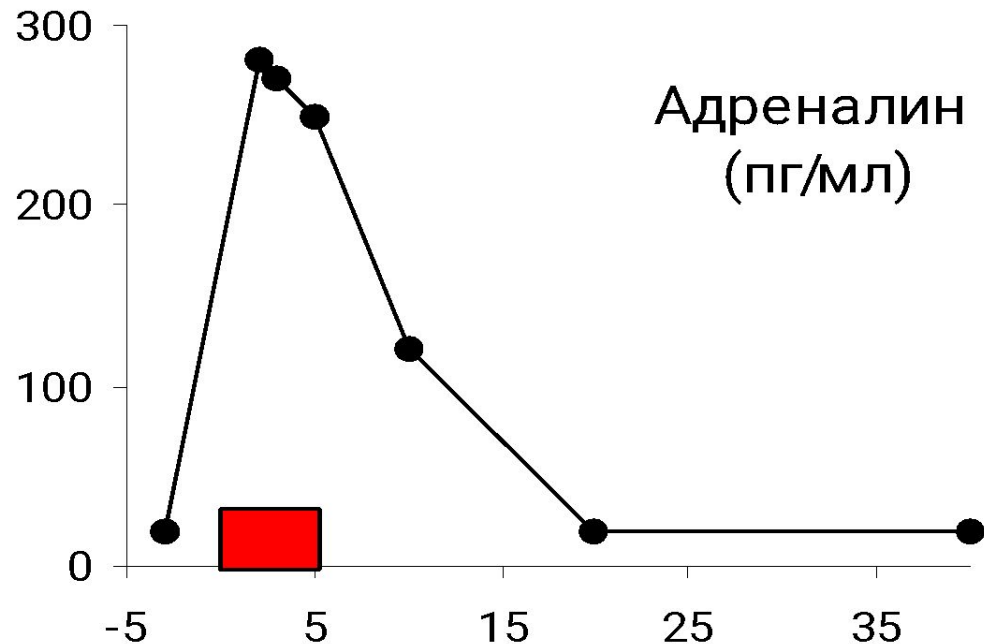
После стрессорного стимула
секреция адреналина растёт
одновременно с активацией
симпатической нервной системы

Активность ГАС развивается и
угасает медленнее

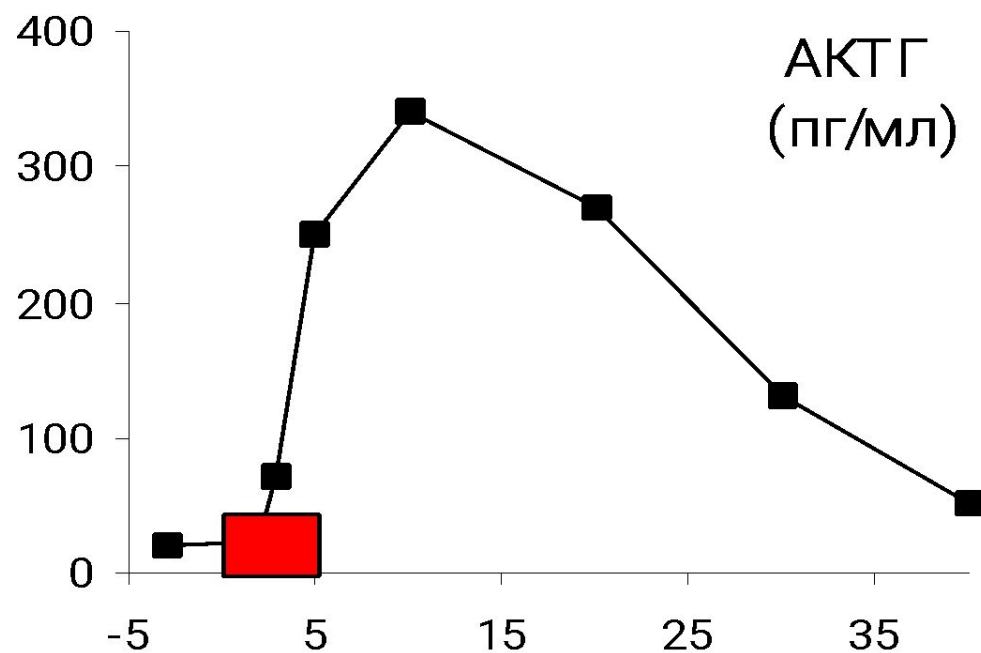
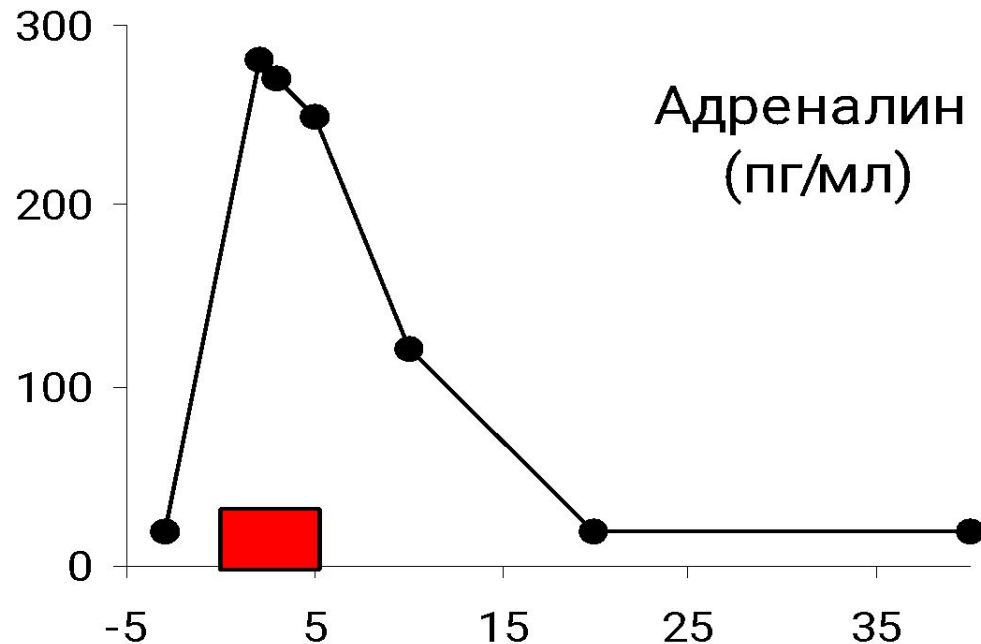
Динамика
некоторых
реакций крысы,
помещенной в
незнакомую
клетку
на 5 минут



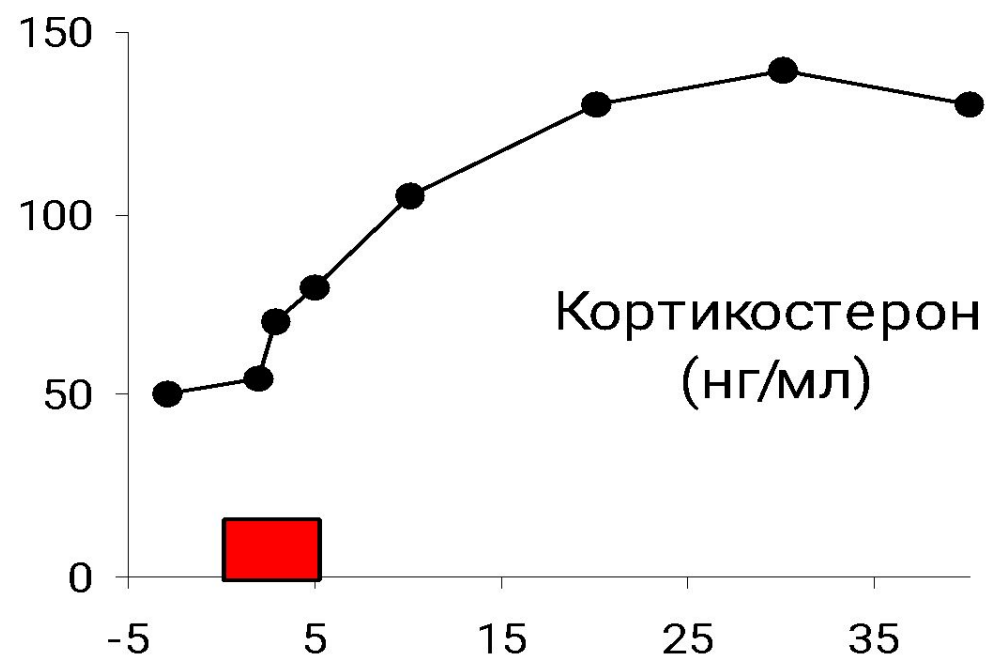
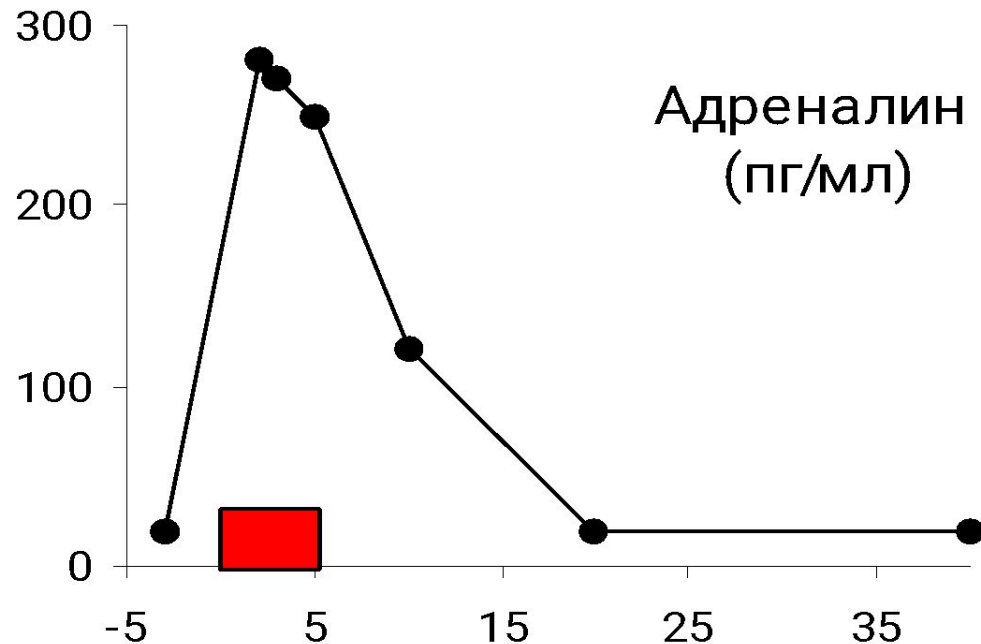
Динамика
некоторых
реакций крысы,
помещенной в
незнакомую
клетку
на 5 минут



Динамика
некоторых
реакций крысы,
помещенной в
незнакомую
клетку
на 5 минут

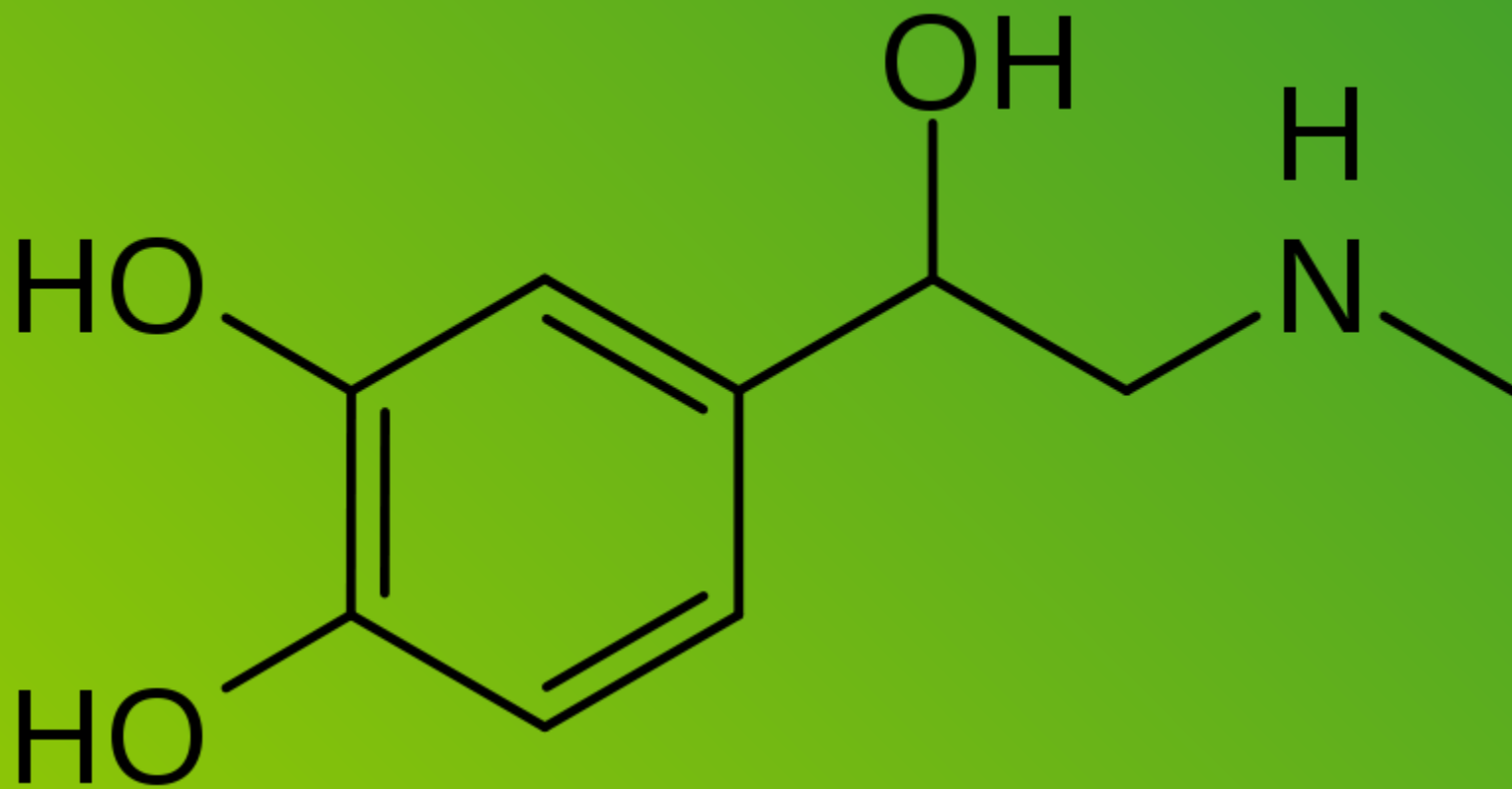


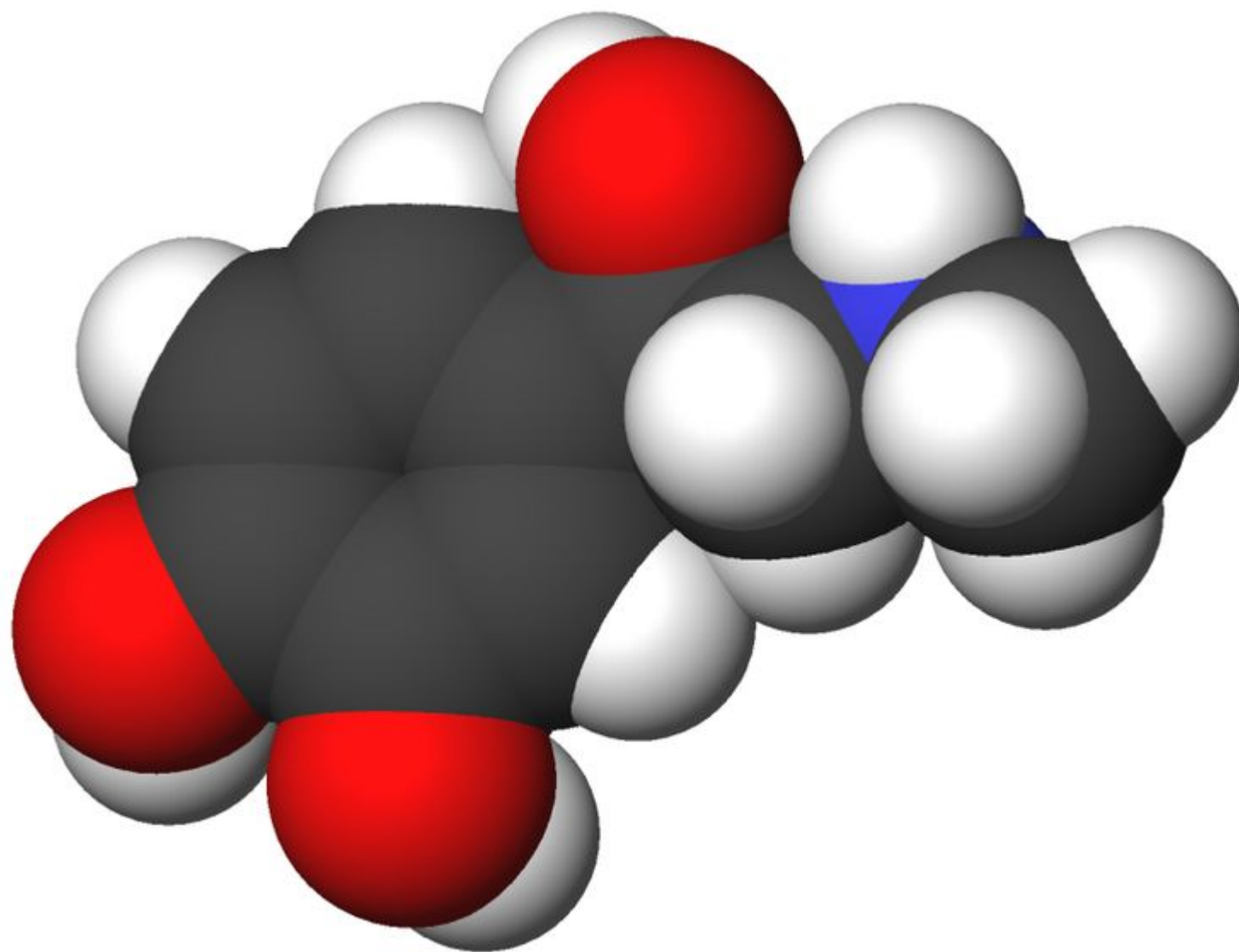
Динамика
некоторых
реакций крысы,
помещенной в
незнакомую
клетку
на 5 минут



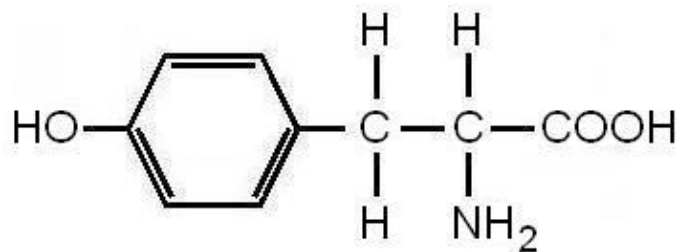
адреналин

- место синтеза – мозговой слой надпочечников
- функция – подготовка организма к «реакции борьбы или бегства»; жидкий *simpraticus*
- регуляция – симпатическая нервная система усиливает синтез и секрецию

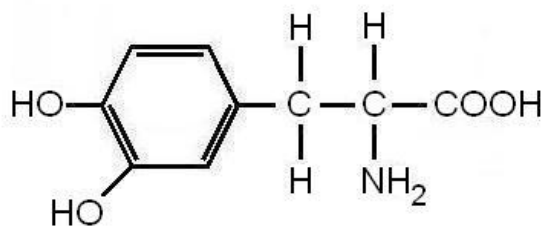




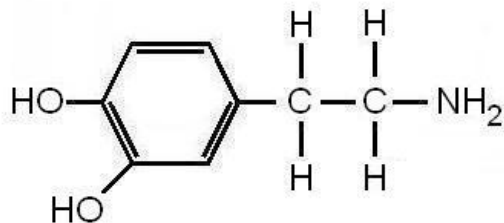
Тирозин



ДОФА

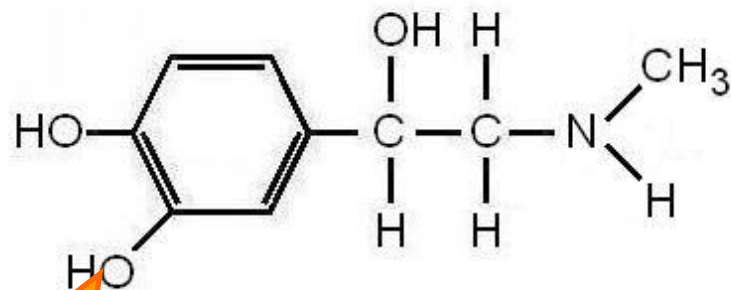


Дофамин

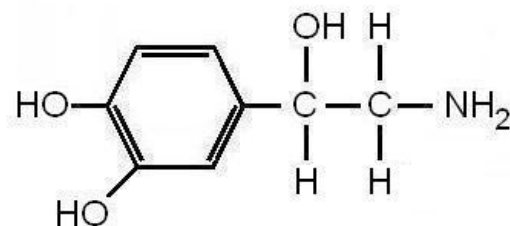


Адреналин –
производное аминокислоты

Адреналин

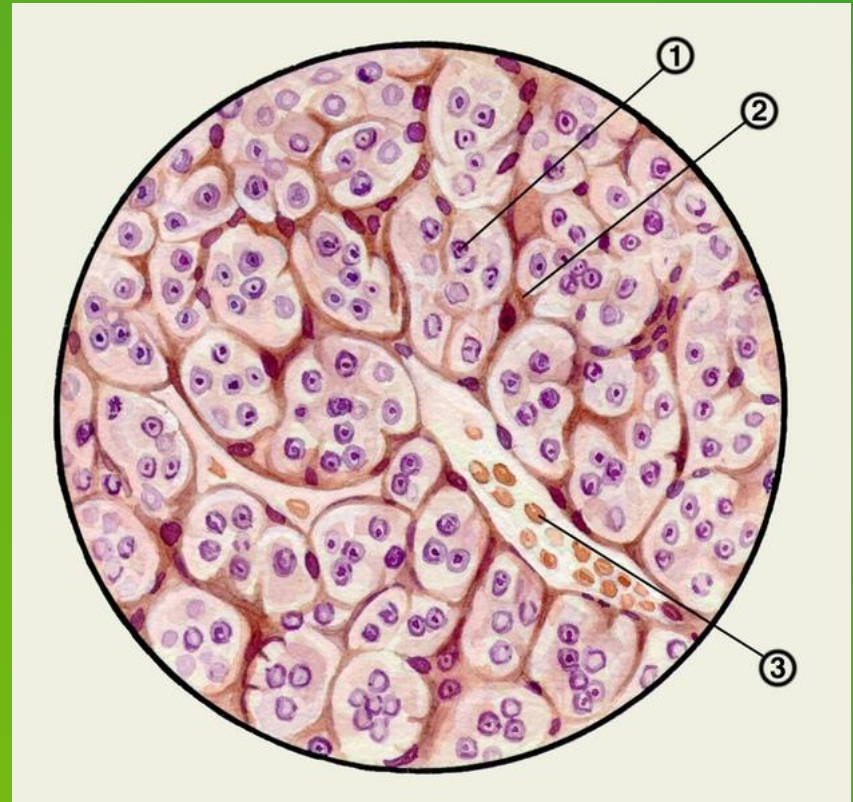


Норадреналин



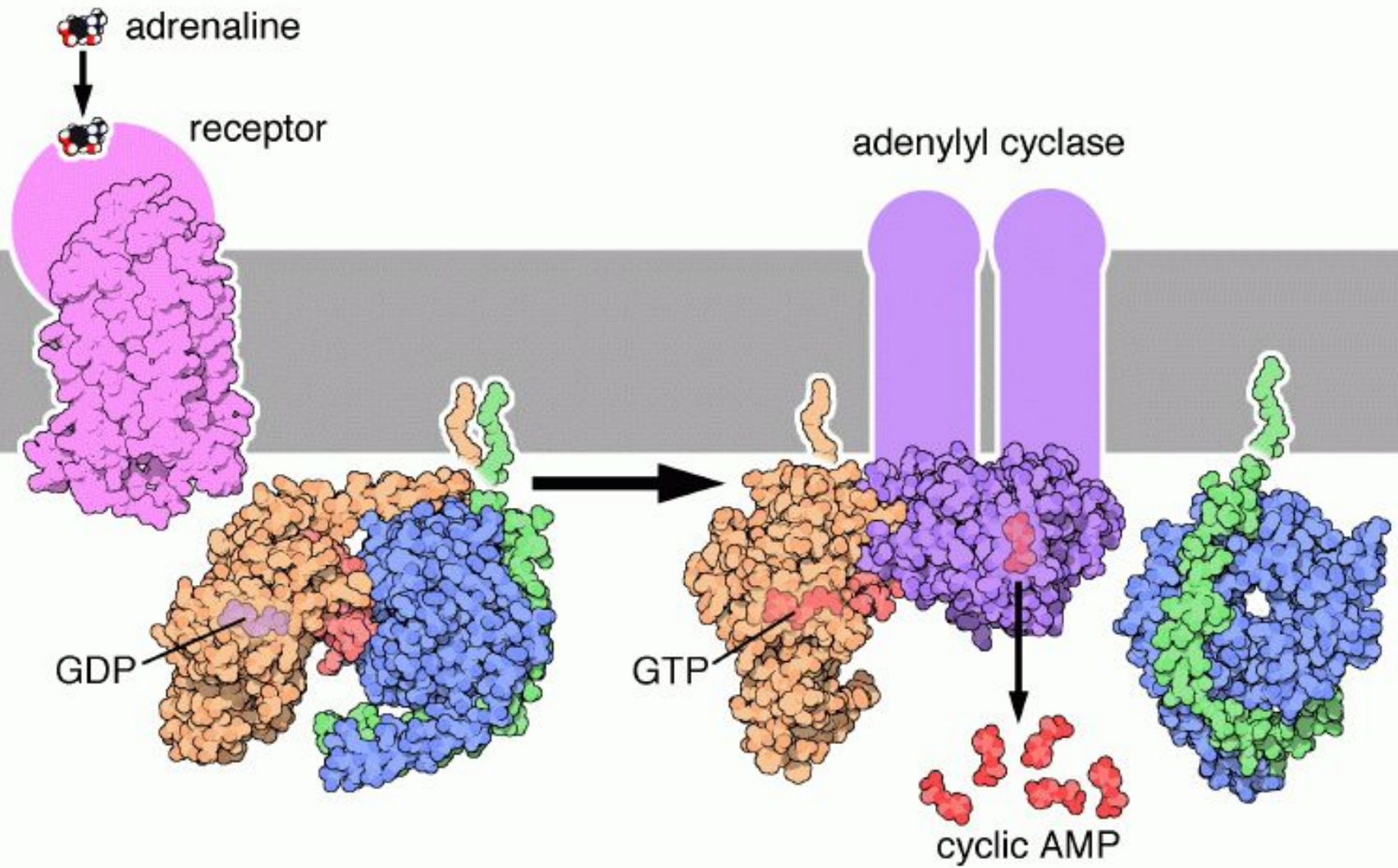
МОЗГОВОЙ СЛОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

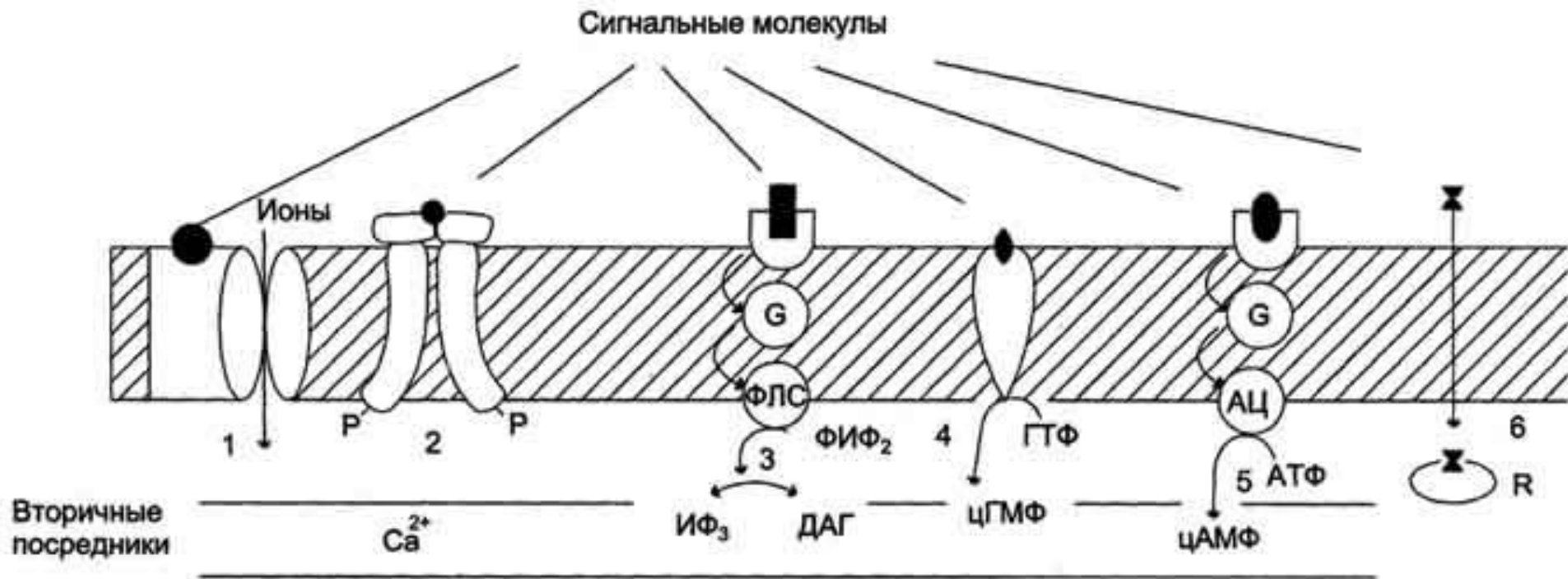
- 1 клетки мозгового вещества;
- 2 прослойки соединительной ткани;
- 3 венозный синус.



эффекты

- Действие адреналина связано с влиянием на α - и β -адренорецепторы и во многом совпадает с эффектами возбуждения симпатических нервных волокон.

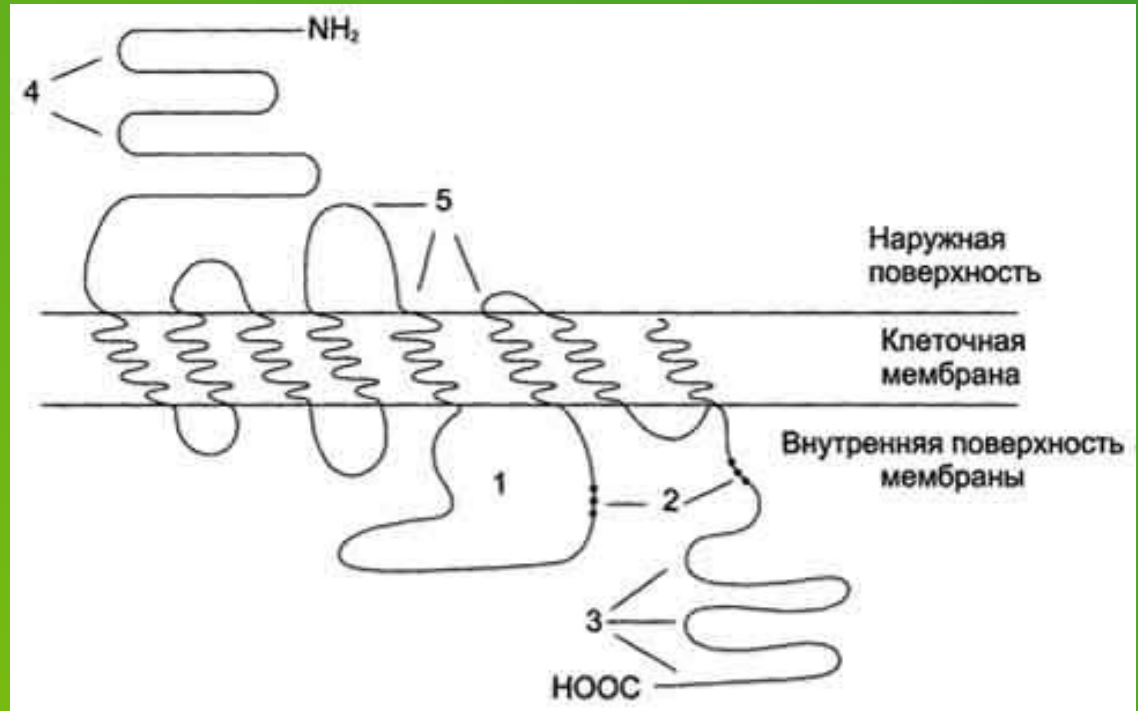




Участие рецепторов в трансмембранной передаче сигнала. Рецепторы: 1 - связанные с ионными каналами, например рецептор ГАМК; 2 - с каталитической активностью (рецептор инсулина); 3 - передающие сигнал на фосфолипазу С, например $\alpha 1$ -адренорецептор; 4 - с каталитической активностью (гуанилатциклаза, рецептор ПНФ); 5 - передающие сигнал на аденилатциклазу, например β -адренорецепторы; 6 - связывающие гормон в цитозоле или ядре, например рецептор кортизола.

Мембранная организация $\beta 2$ -адренорецептора.

- - фрагмент рецептора, участвующий в связывании Gs-белка; 2, 3 - участки возможного фосфорилирования протеинкиназой A (2)
- и киназой β -адренорецептора (3);
- 4 - участок гликозилирования;
- 5 - участок связывания адреналина.



Адреналин

- Он вызывает *сужение* сосудов органов брюшной полости, кожи и слизистых оболочек; в меньшей степени сужает сосуды скелетной мускулатуры.
- Артериальное давление под действием адреналина повышается. Однако прессорный эффект адреналина выражен менее, чем у норадреналина в связи с возбуждением не только α_1 и α_2 -адренорецепторов, но и β_2 -адренорецепторов сосудов

Адреналин

- Изменения сердечной деятельности носят сложный характер: стимулируя β_1 адренорецепторы сердца,
- способствует значительному усилению и учащению сердечных сокращений,
- облегчению атриовентрикулярной проводимости,
- повышению автоматизма сердечной мышцы, что может привести к возникновению *аритмий*.

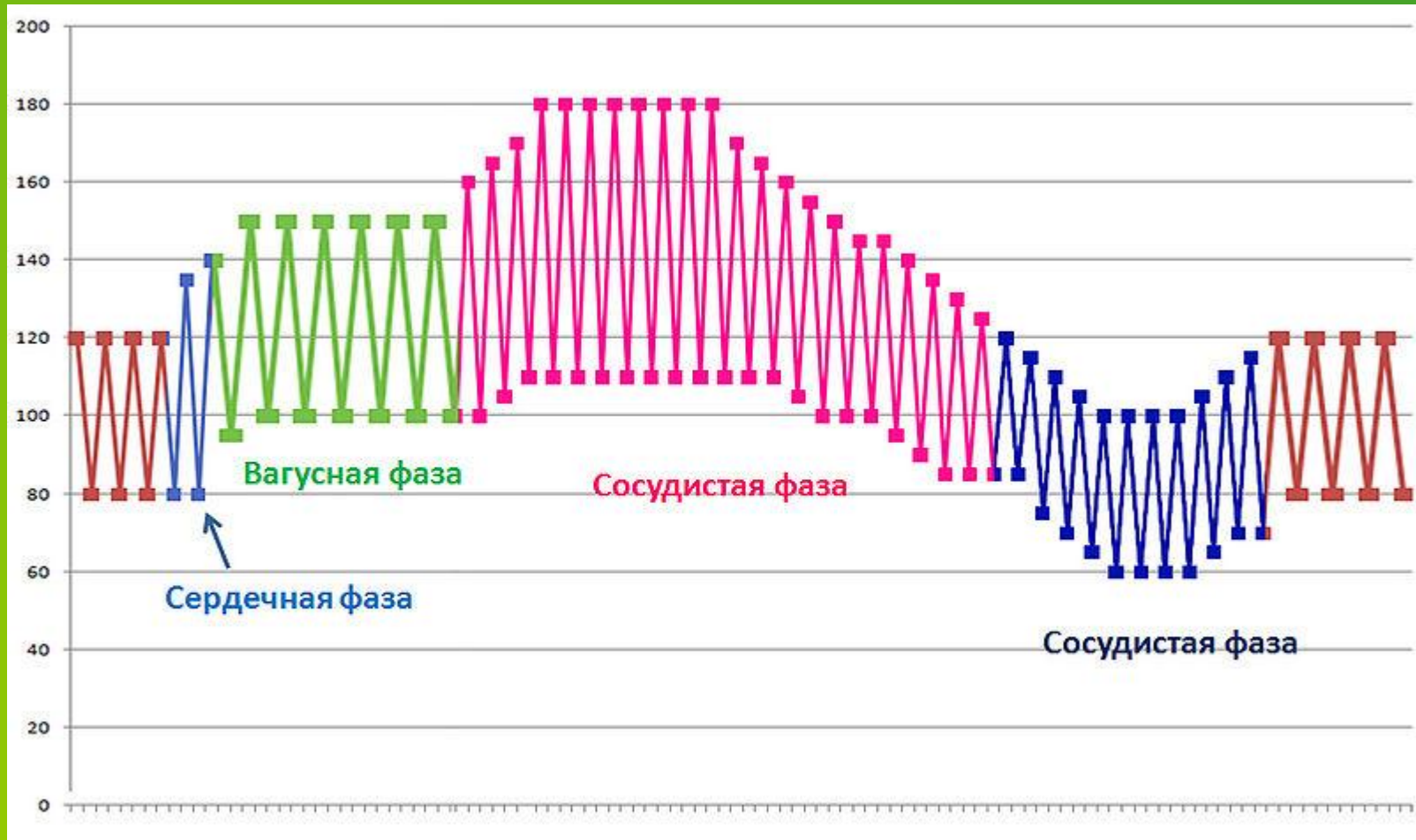
Адреналин

- Но из-за повышения артериального давления происходит возбуждение центра блуждающих нервов, оказывающих на сердце тормозящее влияние, может возникнуть преходящая рефлекторная брадикардия.

Влияние адреналина на артериальное давление.

- Сердечная, связанная с возбуждением β_1 адренорецепторов и проявляющаяся повышением систолического артериального давления из-за увеличения сердечного выброса;
- Вагусная, связанная со стимуляцией барорецепторов дуги аорты и сонного клубочка повышенным систолическим выбросом. Это приводит к активации дорсального ядра блуждающего нерва и включает барорецепторный депрессорный рефлекс. Фаза характеризуется замедлением частоты сердечных сокращений (рефлекторная брадикардия) и временным прекращением подъема артериального давления;
- Сосудистая, при которой периферические вазопрессорные эффекты адреналина «побеждают» вагусную фазу. Фаза связана со стимуляцией α_1 и α_2 адренорецепторов.
- Сосудистая, зависящая от возбуждения β_2 адренорецепторов сосудов и сопровождающаяся снижением кровяного давления. Эти рецепторы дольше всех держат ответ на адреналин.

Влияние адреналина на артериальное давление



На гладкие мышцы адреналин оказывает разнонаправленное действие

- За счёт стимуляции β_2 адренорецепторов адреналин вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов и кишечника,
- возбуждая α_1 адренорецепторы радиальной мышцы радужной оболочки, адреналин расширяет зрачок.

Адреналин — катаболический гормон

- повышение содержания глюкозы в крови и усиление тканевого обмена.
- адреналин усиливает глюконеогенез и гликогенолиз, тормозит синтез гликогена в печени и скелетных мышцах, усиливает захват и утилизацию глюкозы тканями, повышая активность гликолитических ферментов

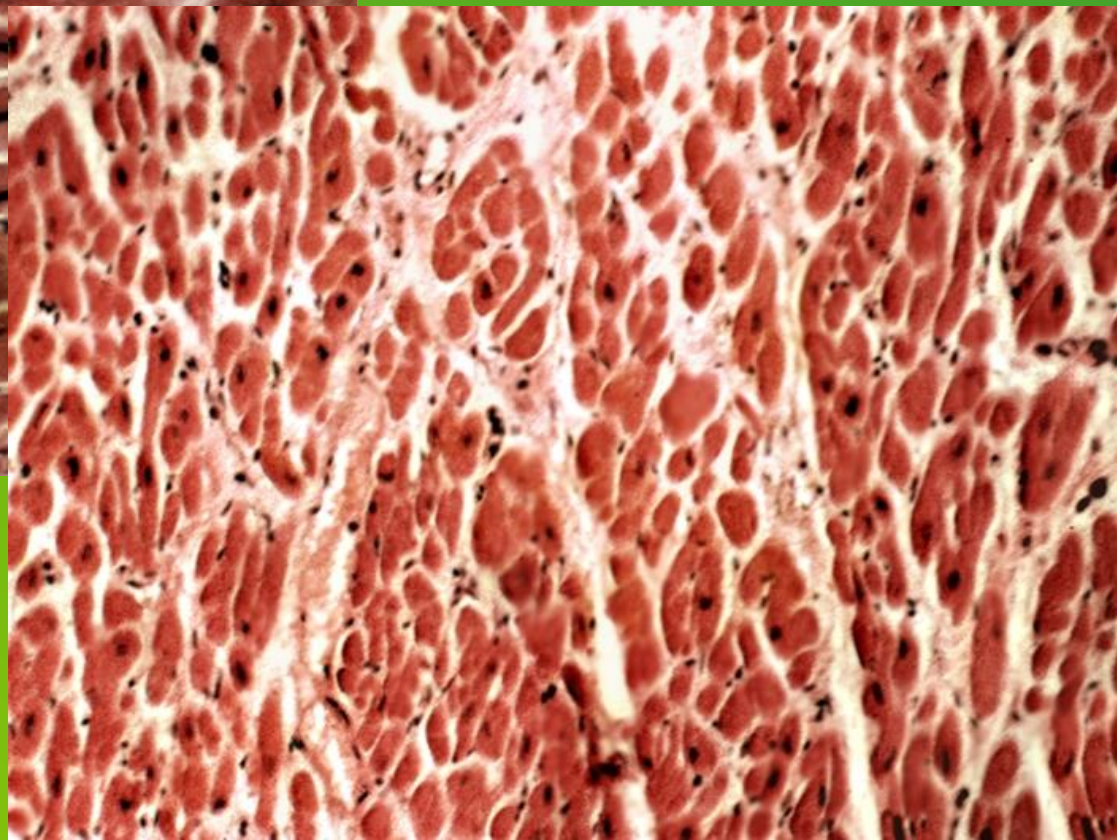
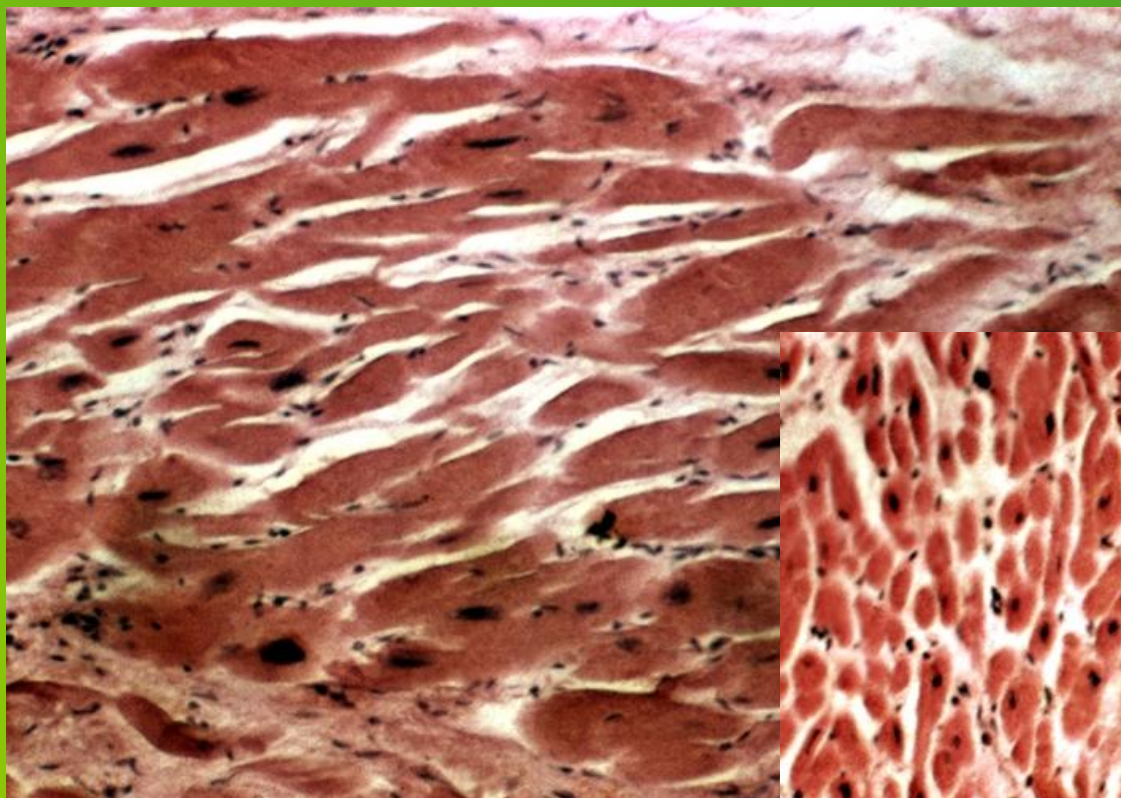
Адреналин

- усиливает липолиз (распад жиров) и тормозит синтез жиров

Адреналин

- При продолжительном воздействии умеренных концентраций адреналина отмечается увеличение размеров (функциональная гипертрофия) миокарда и скелетных мышц.

гипертрофия миокарда



Адреналин

- Предположительно этот эффект является одним из механизмов адаптации организма к длительному хроническому стрессу и повышенным физическим нагрузкам

Адреналин

- длительное воздействие высоких концентраций адреналина приводит к усиленному белковому катаболизму, уменьшению мышечной массы и силы, похуданию и истощению

Адреналин

- оказывает выраженное противоаллергическое и противовоспалительное действие, тормозит высвобождение гистамина, серотонина, *кининов* и других медиаторов аллергии и воспаления из тучных клеток (мембраностабилизирующее действие), возбуждая находящиеся на них β_2 -адренорецепторы, понижает чувствительность тканей к этим веществам.

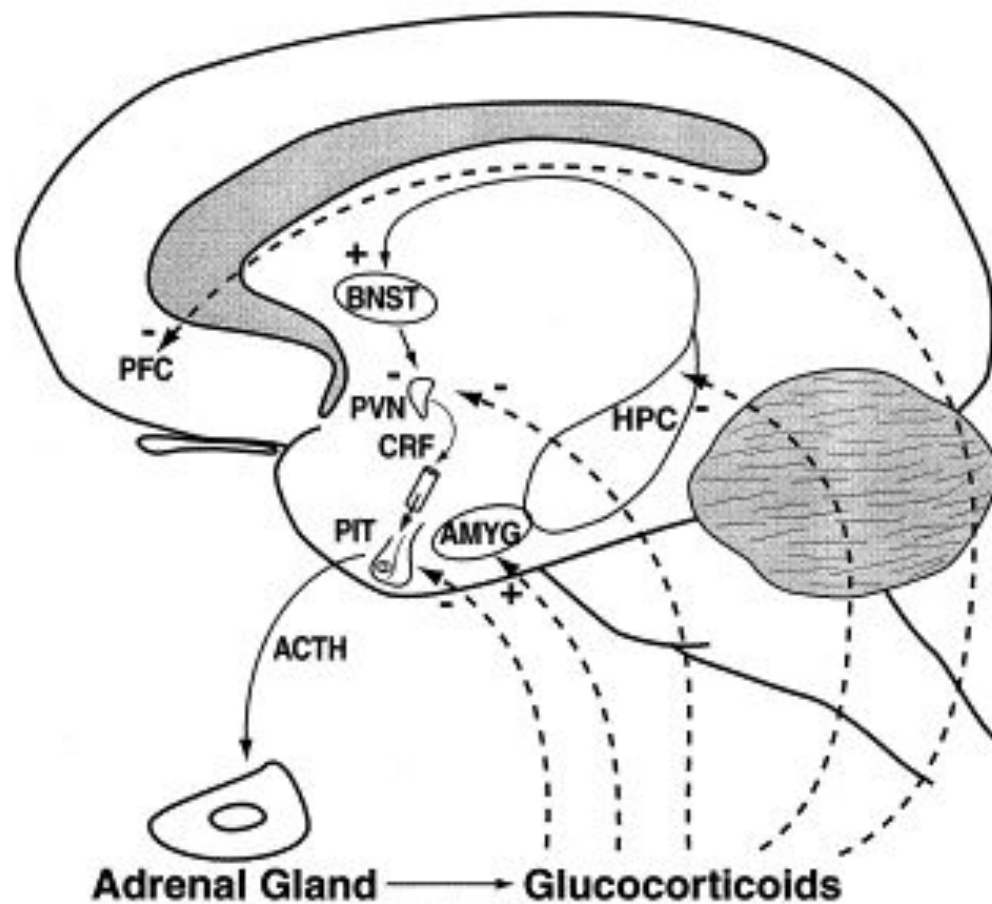
Адреналин

- вызывает повышение числа лейкоцитов в крови, частично за счёт выхода лейкоцитов из депо в селезёнке, частично за счёт перераспределения форменных элементов крови при спазме сосудов, частично за счёт выхода не полностью зрелых лейкоцитов из костномозгового депо.

КРГ CRF

- Кортиколиберин.
- Кортикотропин-рилизинг-фактор
- был первым из гипофизотропных гормонов, который был частично охарактеризован еще в 1955 г., однако лишь в 1983 г. W. Vale с сотрудниками представили полную химическую и клиническую его характеристику.

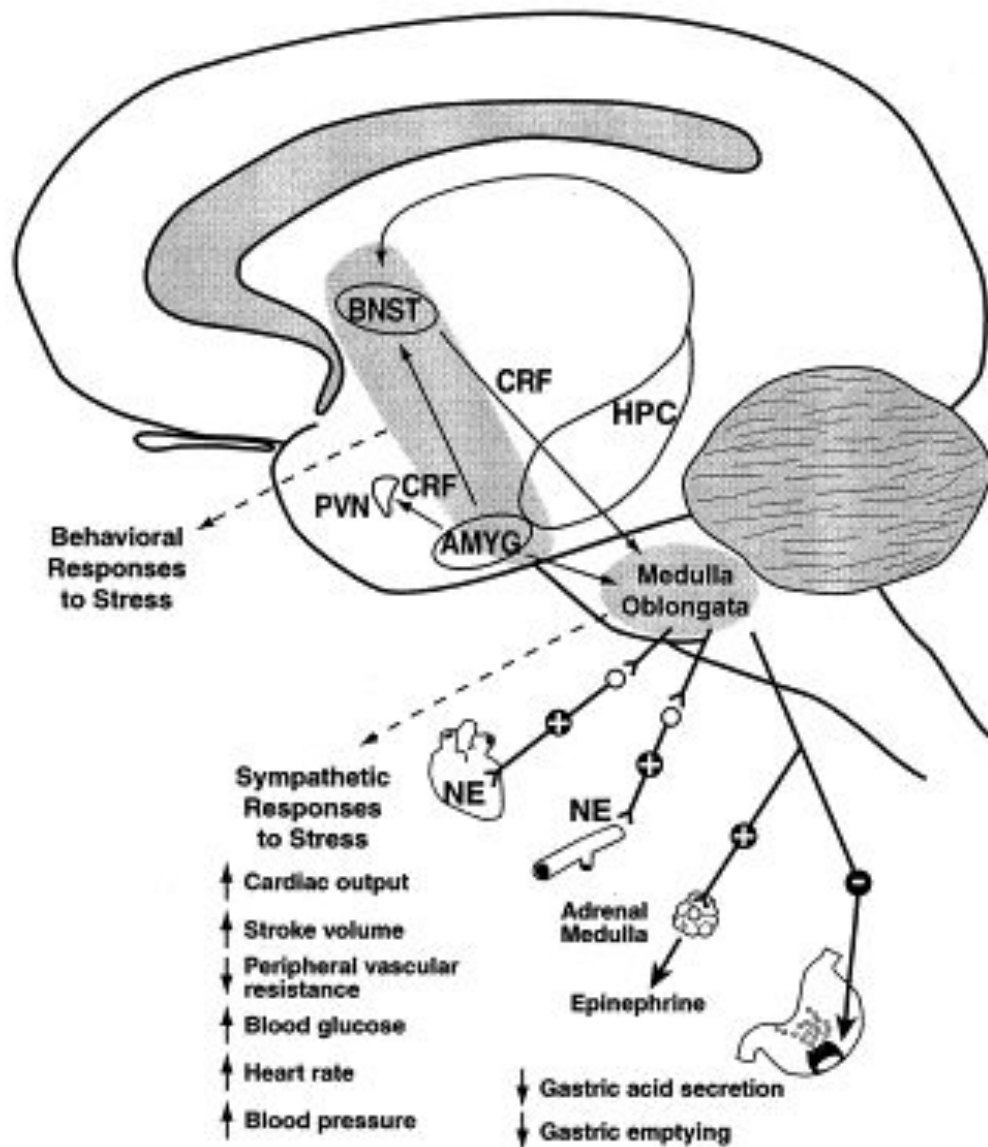
A
**Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
Brain Stress System**

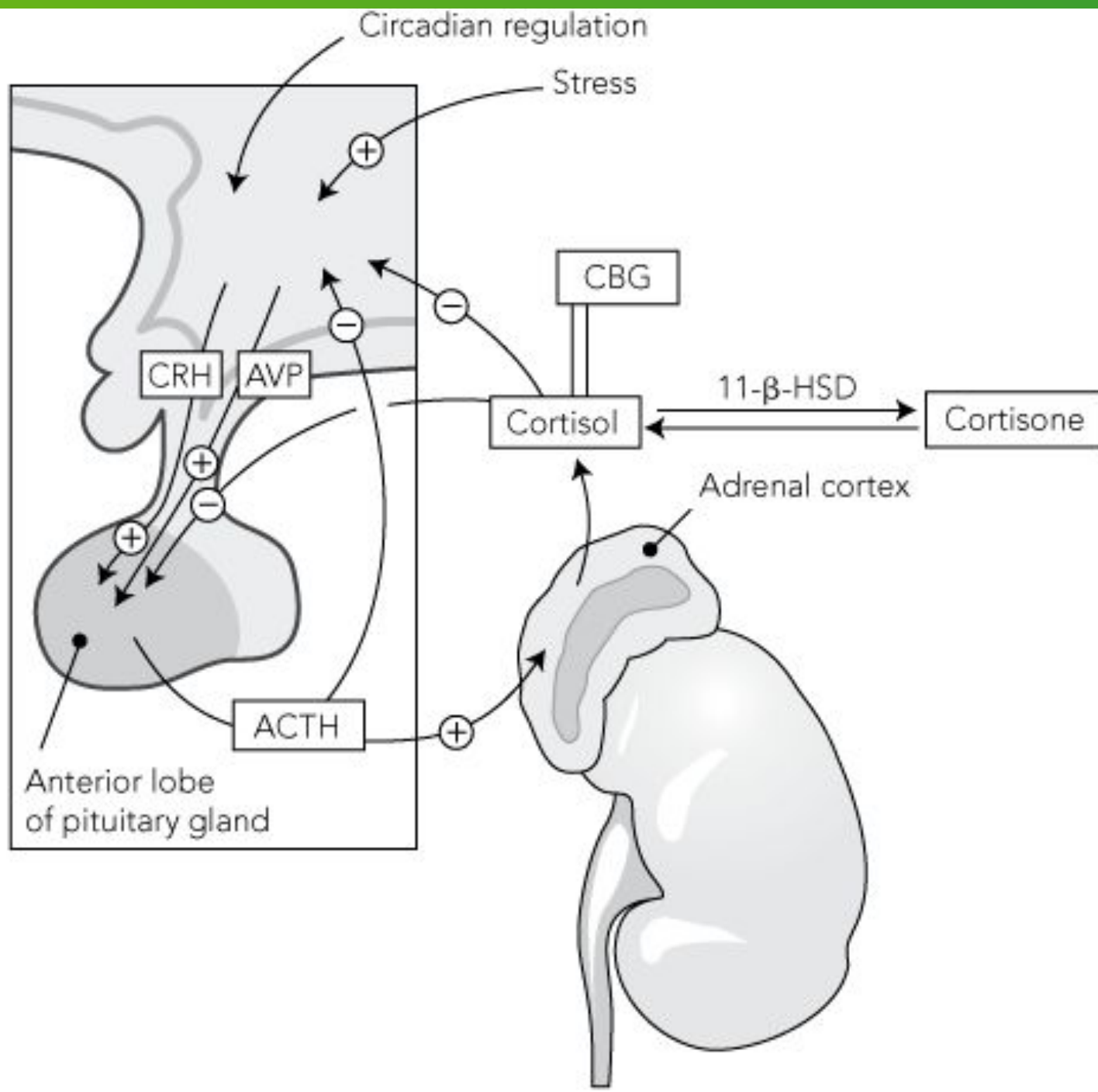


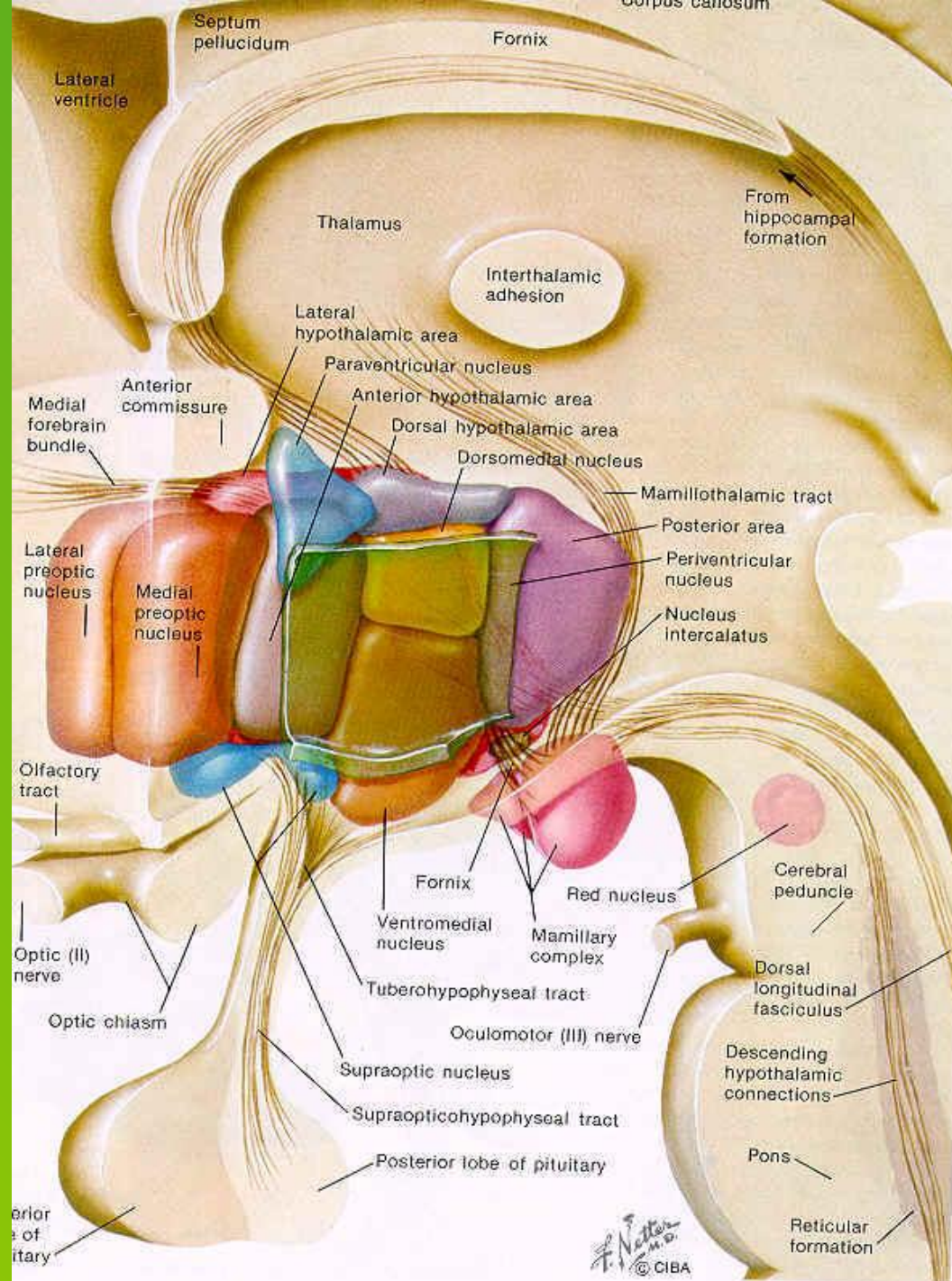
B
Extra Hypothalamic CRF Brain Stress System

B

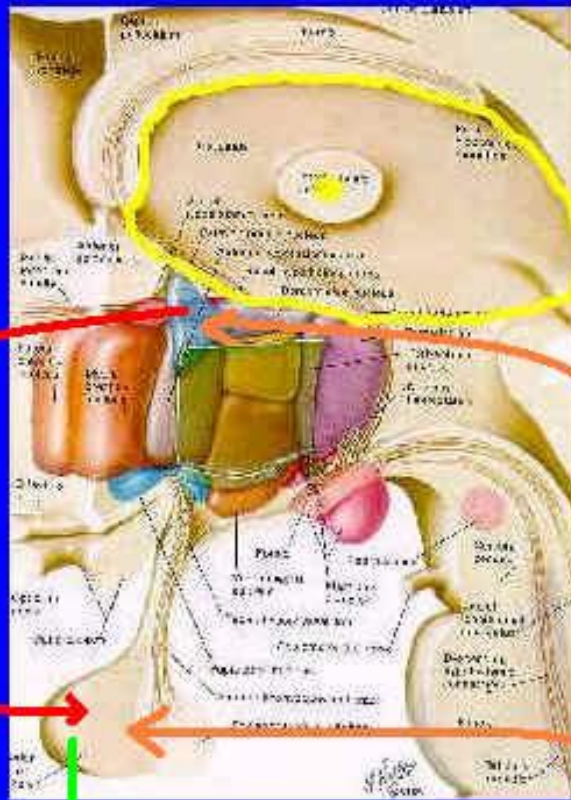
Extra Hypothalamic CRF Brain Stress System



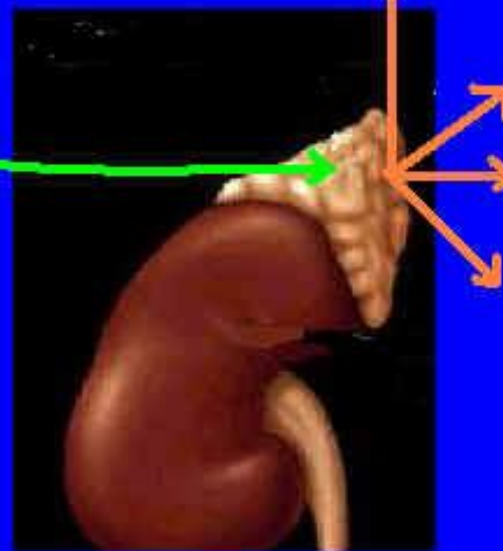




CRF

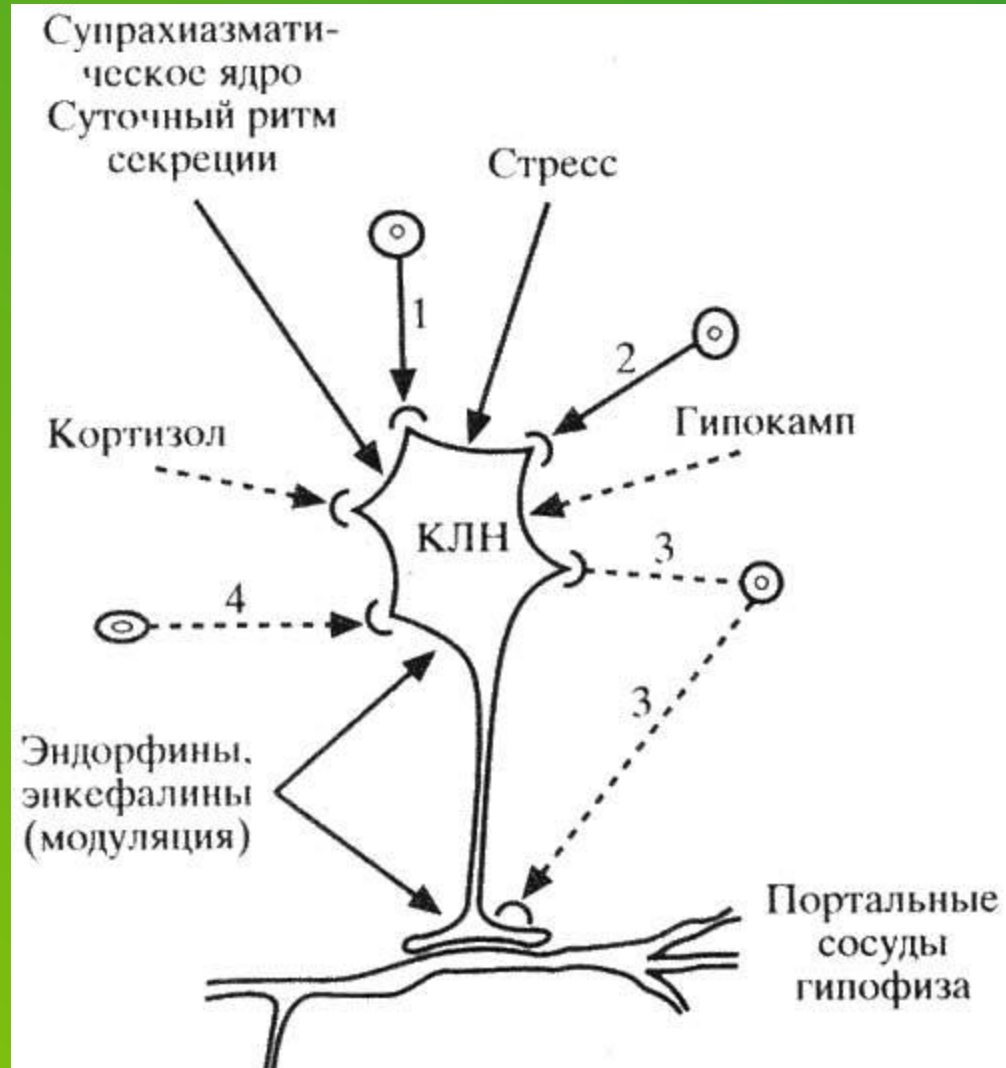


ACTH



КРГ

- КЛН –
кортиколиберинсинтезирующий нейрон;
- 1 – серотонин;
- 2 – ацетилхолин;
- 3 – ГАМК;
- 4 – норадреналин.
Сплошные стрелки – стимулирующее влияние,
пунктирные – угнетающее влияние на секрецию кортиколиберина.



КРГ

- состоит из 41 аминокислотного остатка, имеющего молекулярную массу 4758

Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-ArgGlu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-SerAsn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH₂.

КРГ

- Ген, ответственный за синтез кортиколиберина, локализуется на 8-й хромосоме.

КРГ

- фрагмент молекулы, содержащий 15-41 аминокислотный остаток, обладает биологической активностью гормона

КРГ

- Основное количество кортиколиберина локализуется в гипоталамусе,
- однако он выявляется и в других отделах ЦНС, включая кору головного мозга и различные ядра, где он выполняет роль нейротрансмиттера, координируя ответ на различные стрессовые ситуации.

КРГ

- В гипоталамусе кортиколиберин в основном выявляется в нейронах паравентрикулярного ядра и нервные аксоны этих нейронов достигают срединного возвышения, где они контактируют с капиллярами портальной системы и с током крови достигают клеток аденогипофиза.

КРГ

- Период полураспада кортиколиберина в плазме составляет около 60 минут.

- Кортиколиберин селективно увеличивает высвобождение АКТГ
- Стимуляция высвобождения АКТГ наблюдается только в присутствии Ca^{2+} .
- Его влияние на усиление высвобождения АКТГ ингибируется глюкокортикоидами

AKTГ

Последовательность аминокислот в молекуле АКТГ

120
Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-
-Lys-Val-Tyr-Pro-Ala-Gly-Glu-Asp-Asp-Glu-Ala-Ser-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe
2139

5-9 – активация рецептора 11-18 – связывание с рецепторами н/п и жировой ткани

1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39

5-24 – полный агонист стероидогенеза; частичный агонист липолиза

1-24 – полный агонист стероидогенеза и липолиза

1-13 – быстроволновой сон

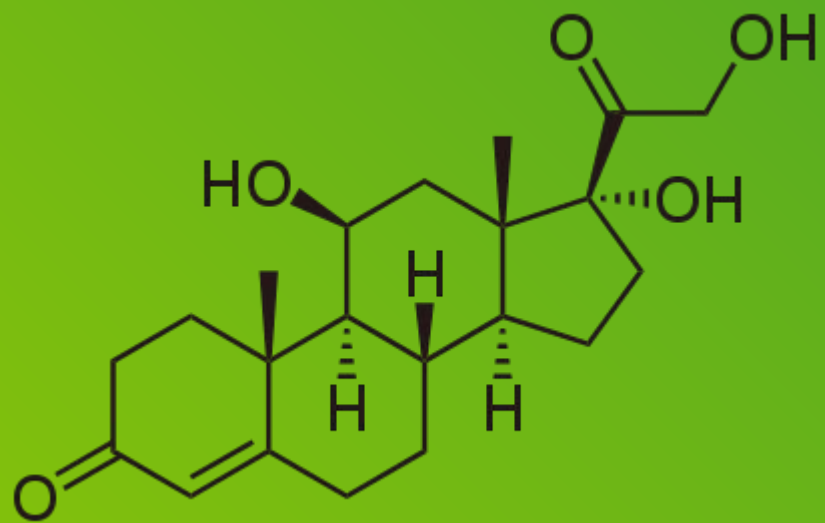
22-39 – инсулинотропин

18-39 – медленноволновой сон

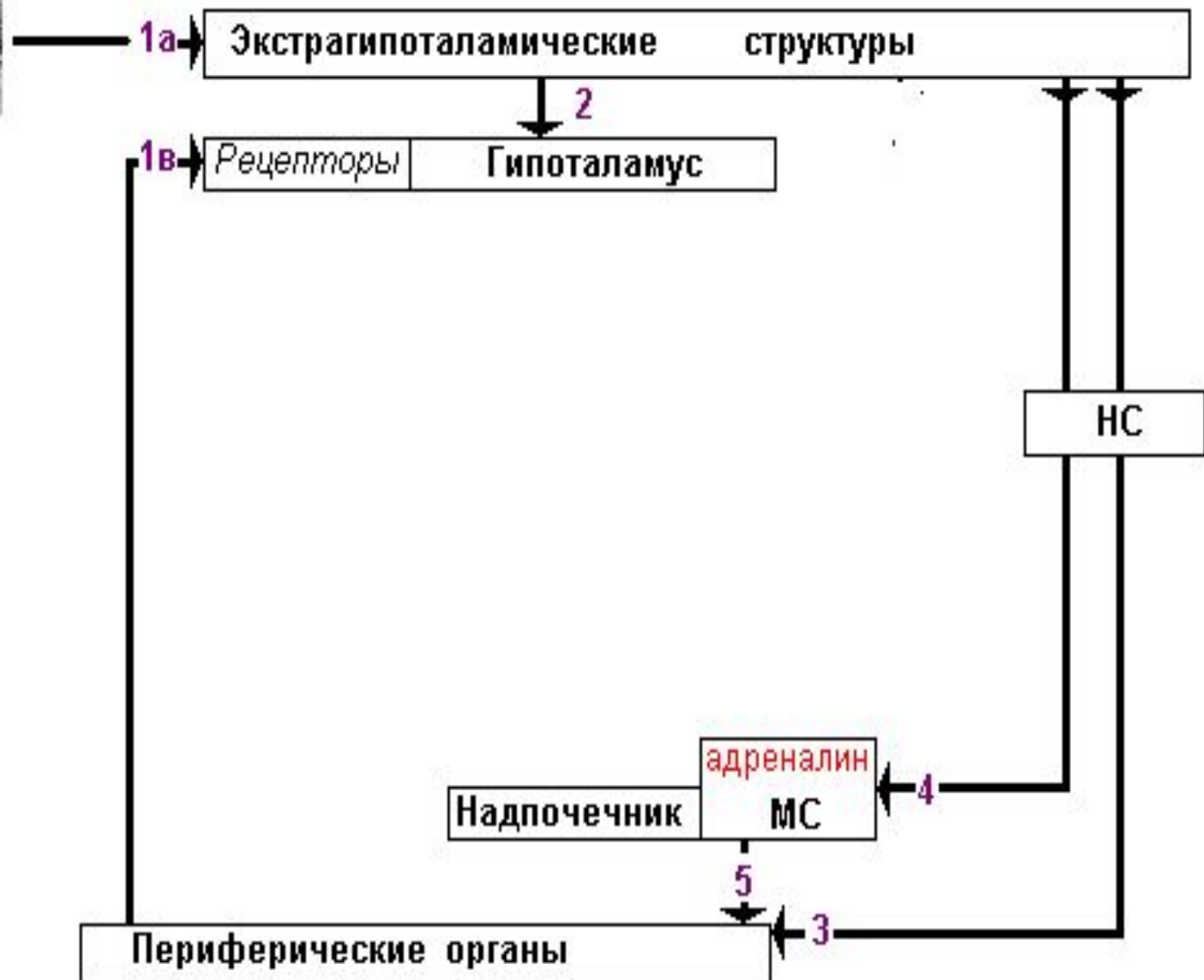
4-7 – усиление внимания и памяти при зрительных и слуховых тестах

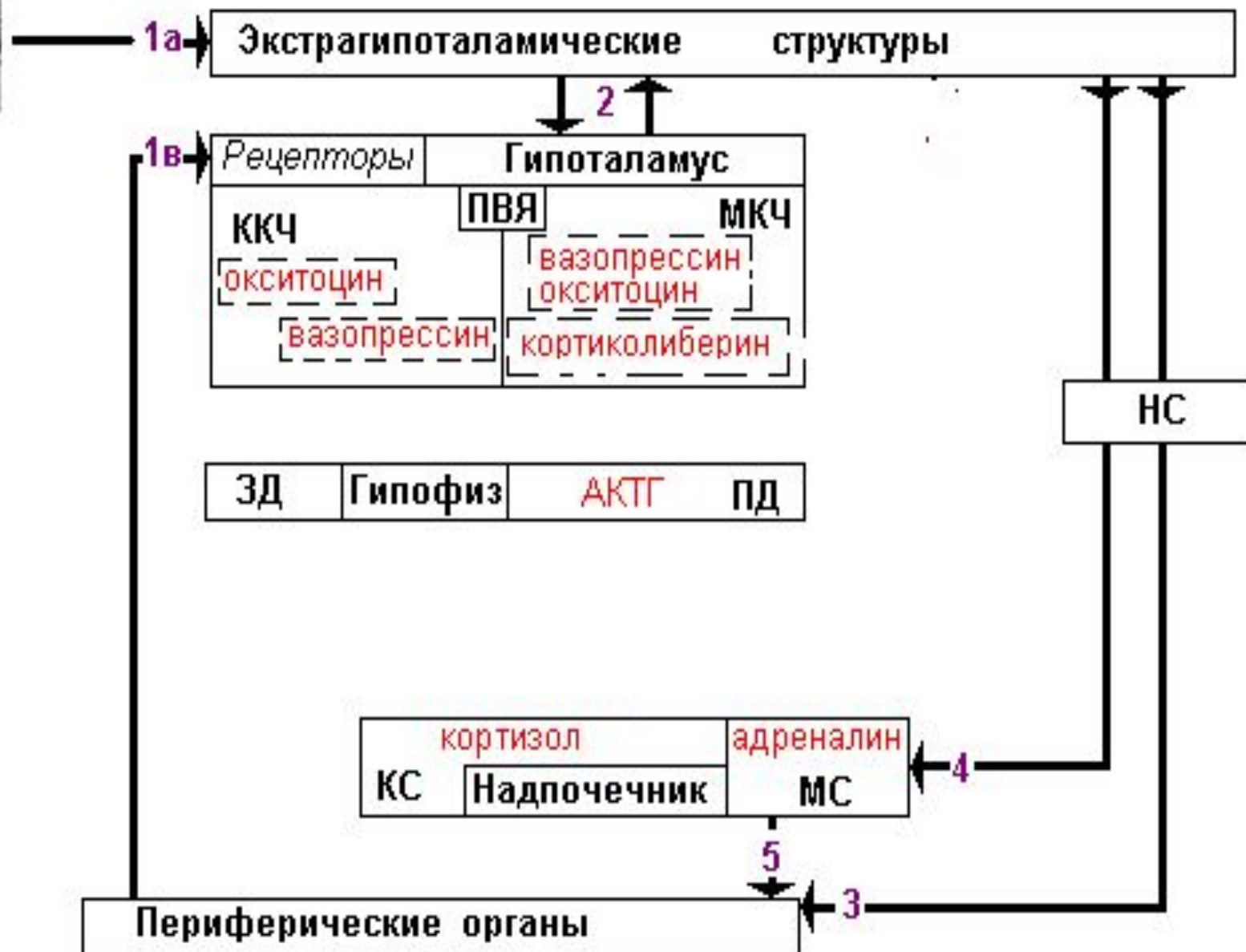
AKTГ

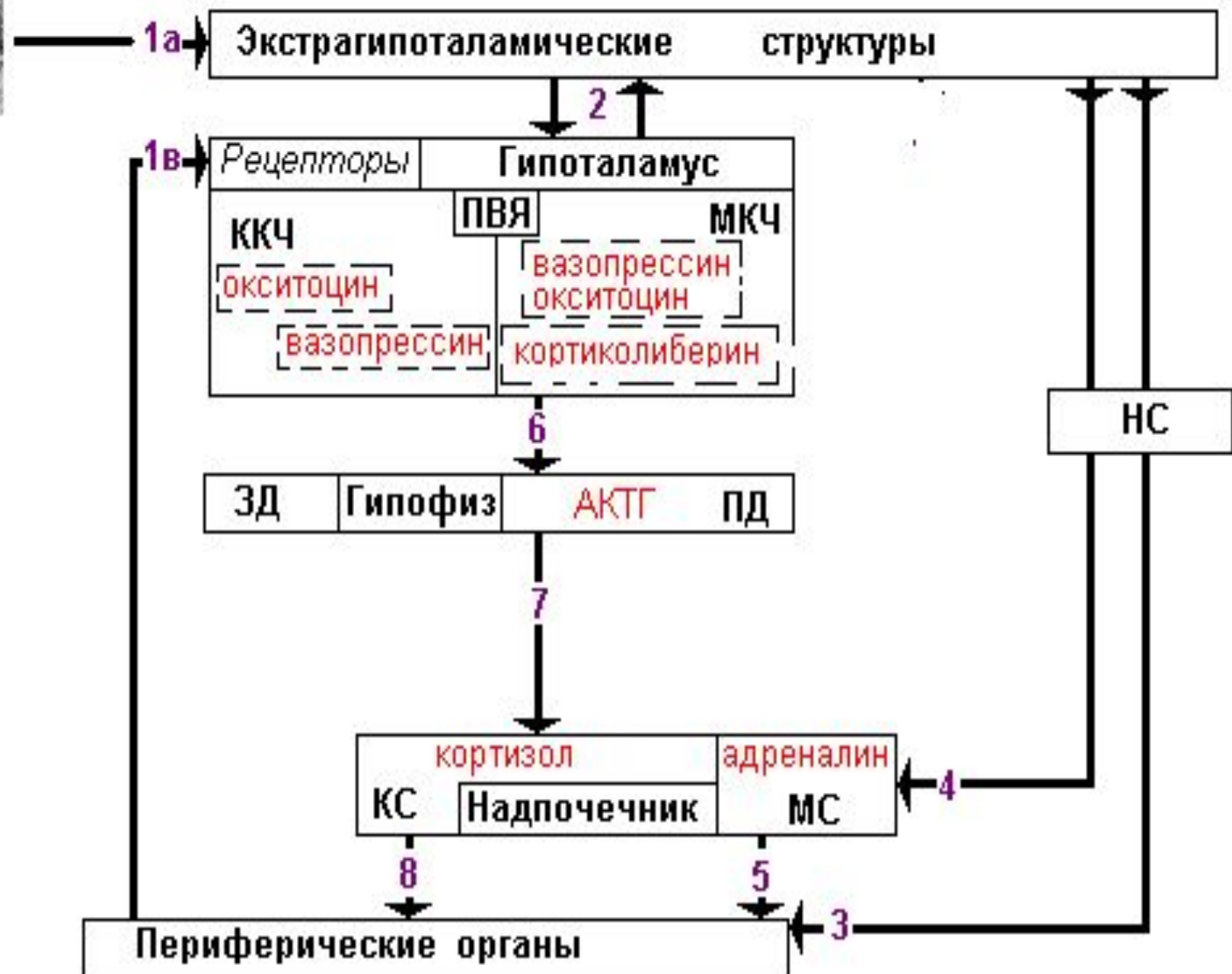
кортизол

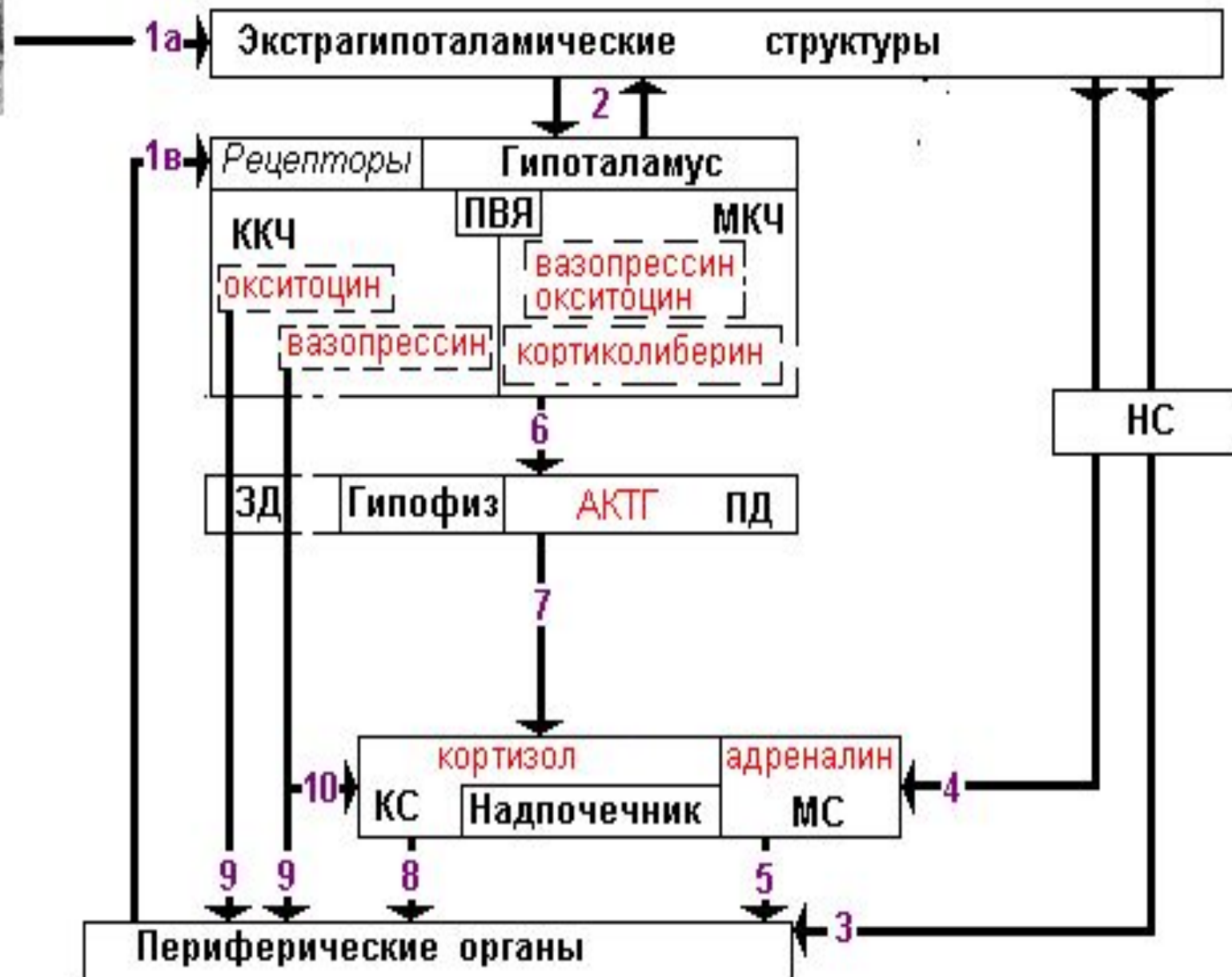


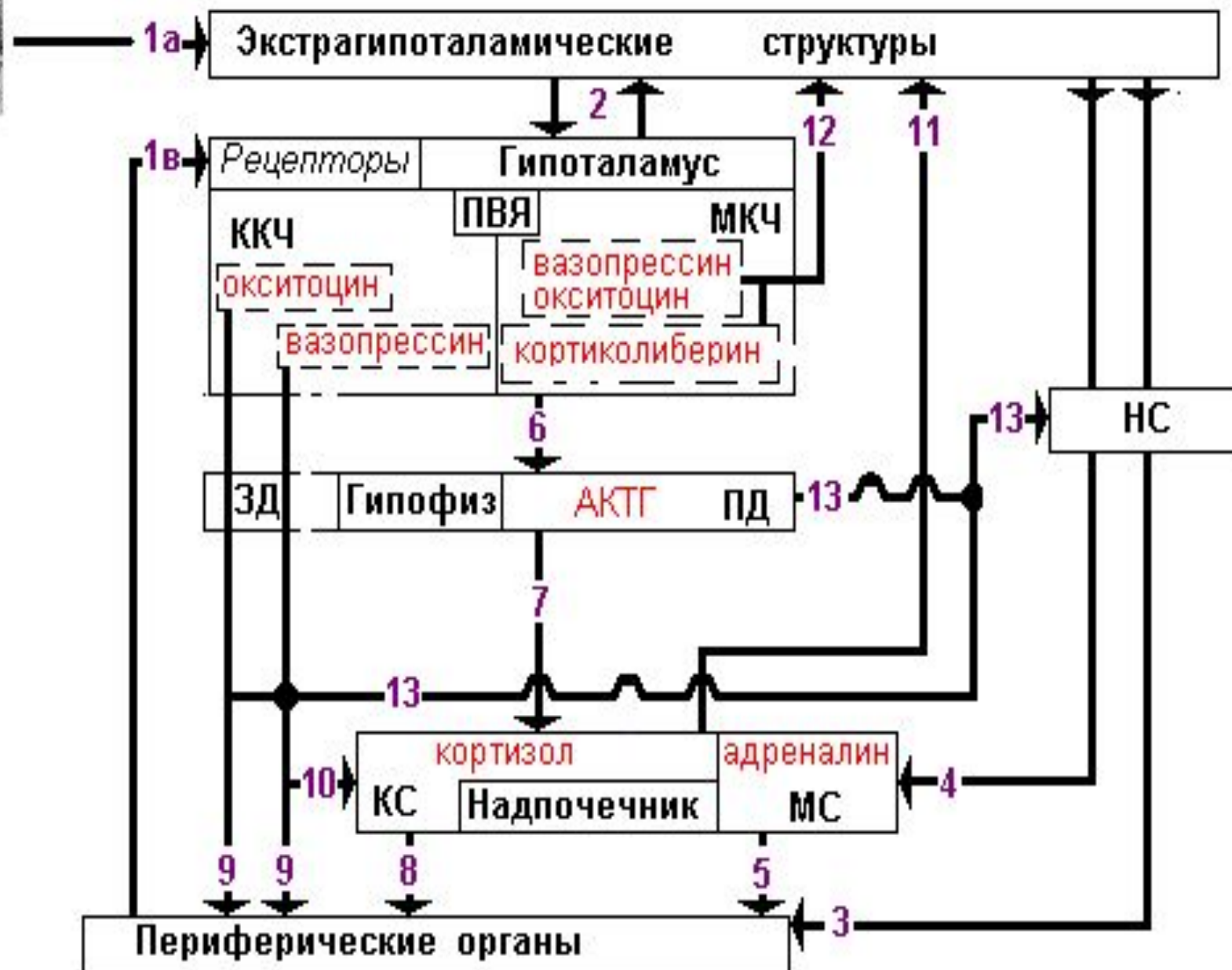


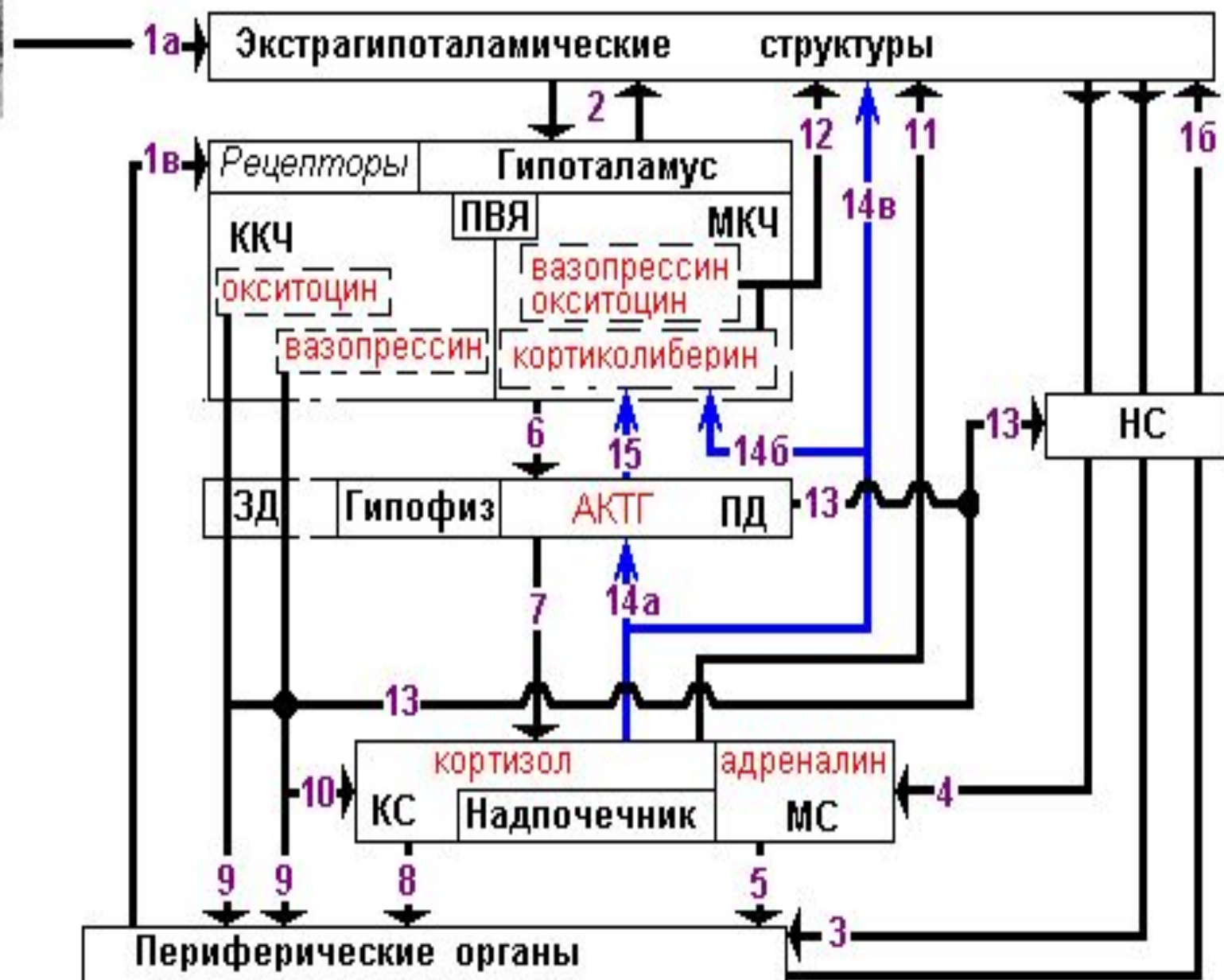










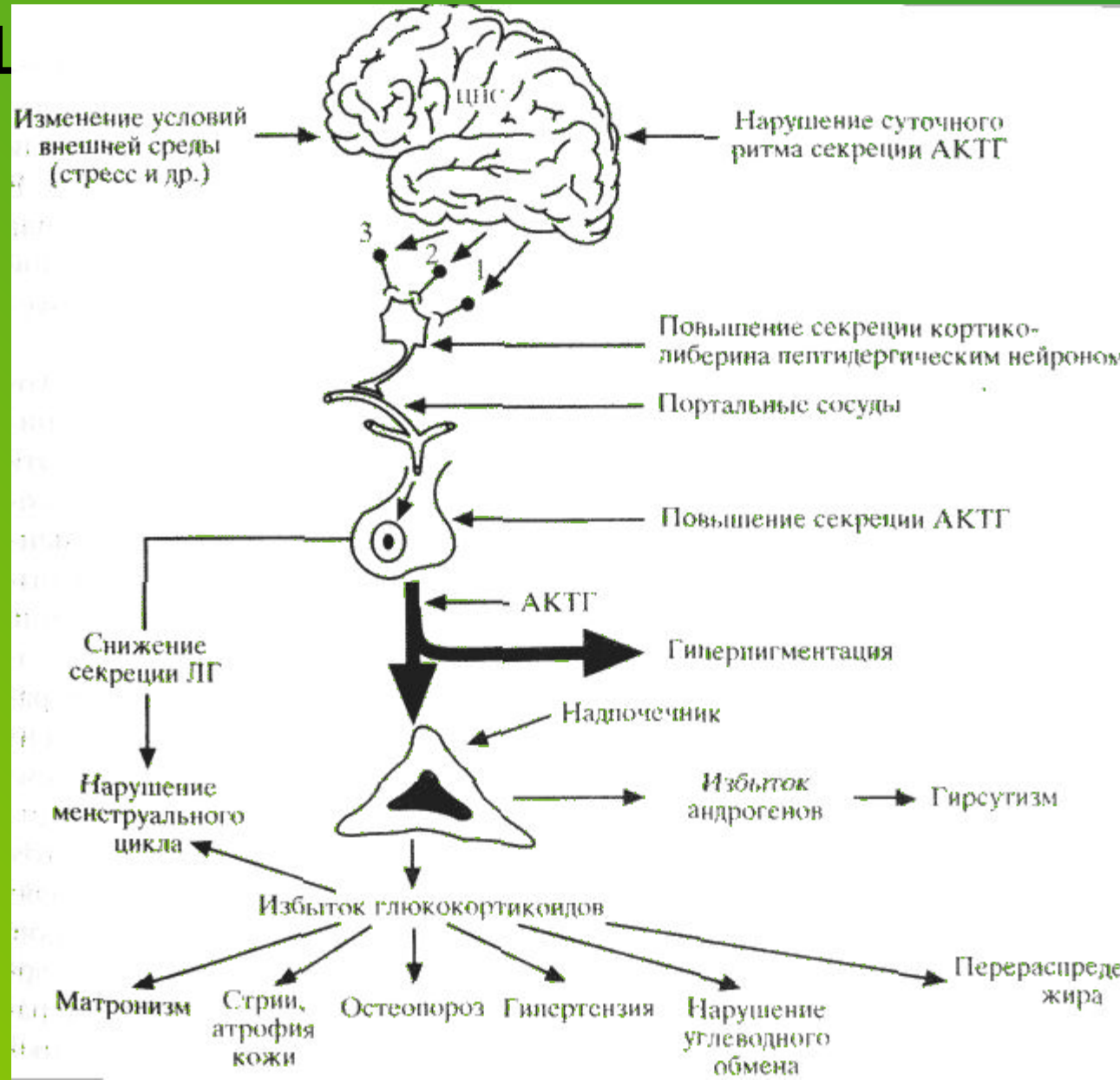


**В действительности всё
происходит гораздо
сложнее**

Схема патогенеза болезни

Ис

- 1 – серотонинергические и
- 2 – ацетилхолинэргические нейроны, стимулирующие синтез кортиколиберина; 3 – норадреналинергический нейрон, ингибирующий синтез кортиколиберина.



Сильный
стресс

Высокая степень новизны



Минимальный
стресс



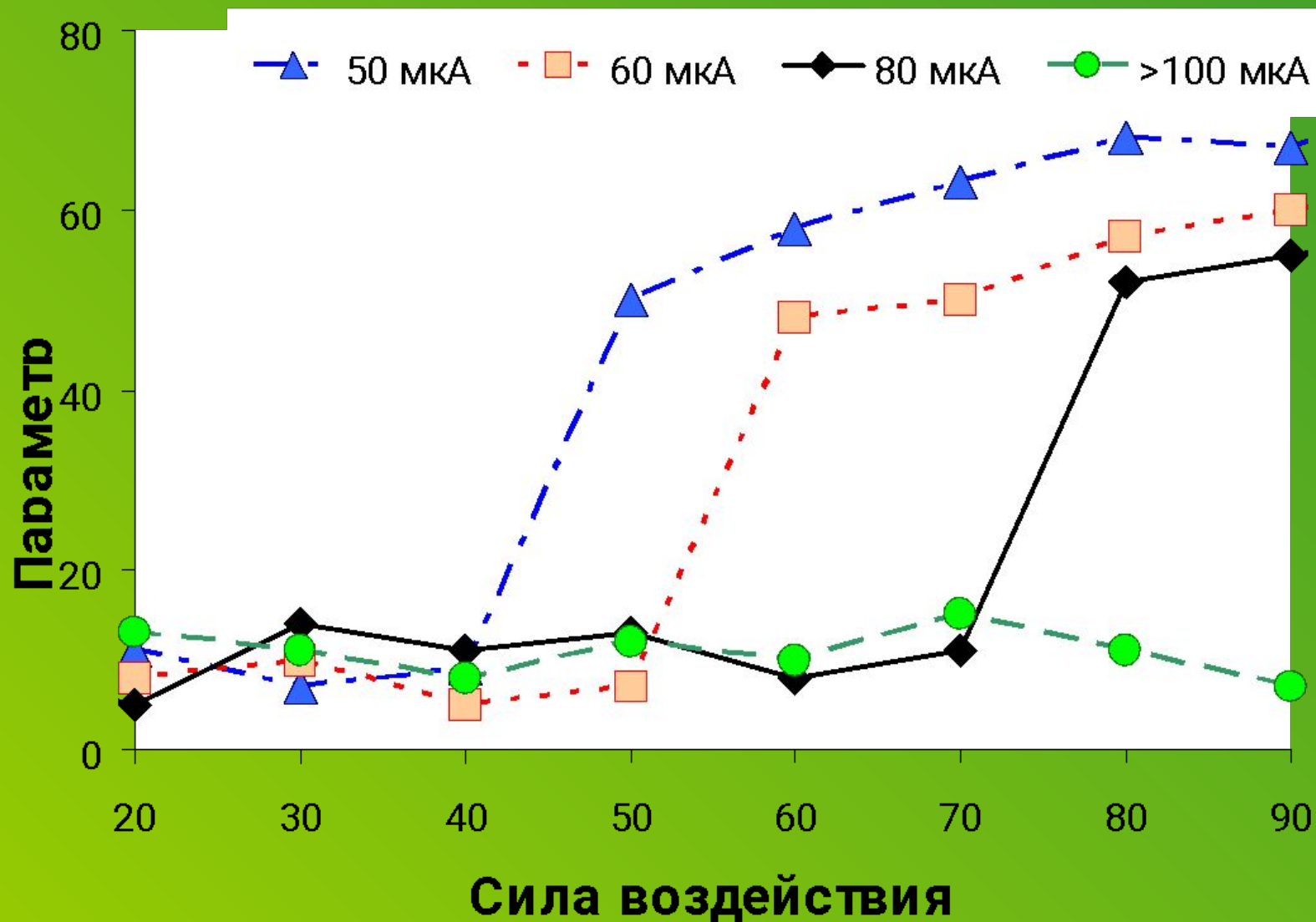
Отсутствие новизны

Определение величины стресса

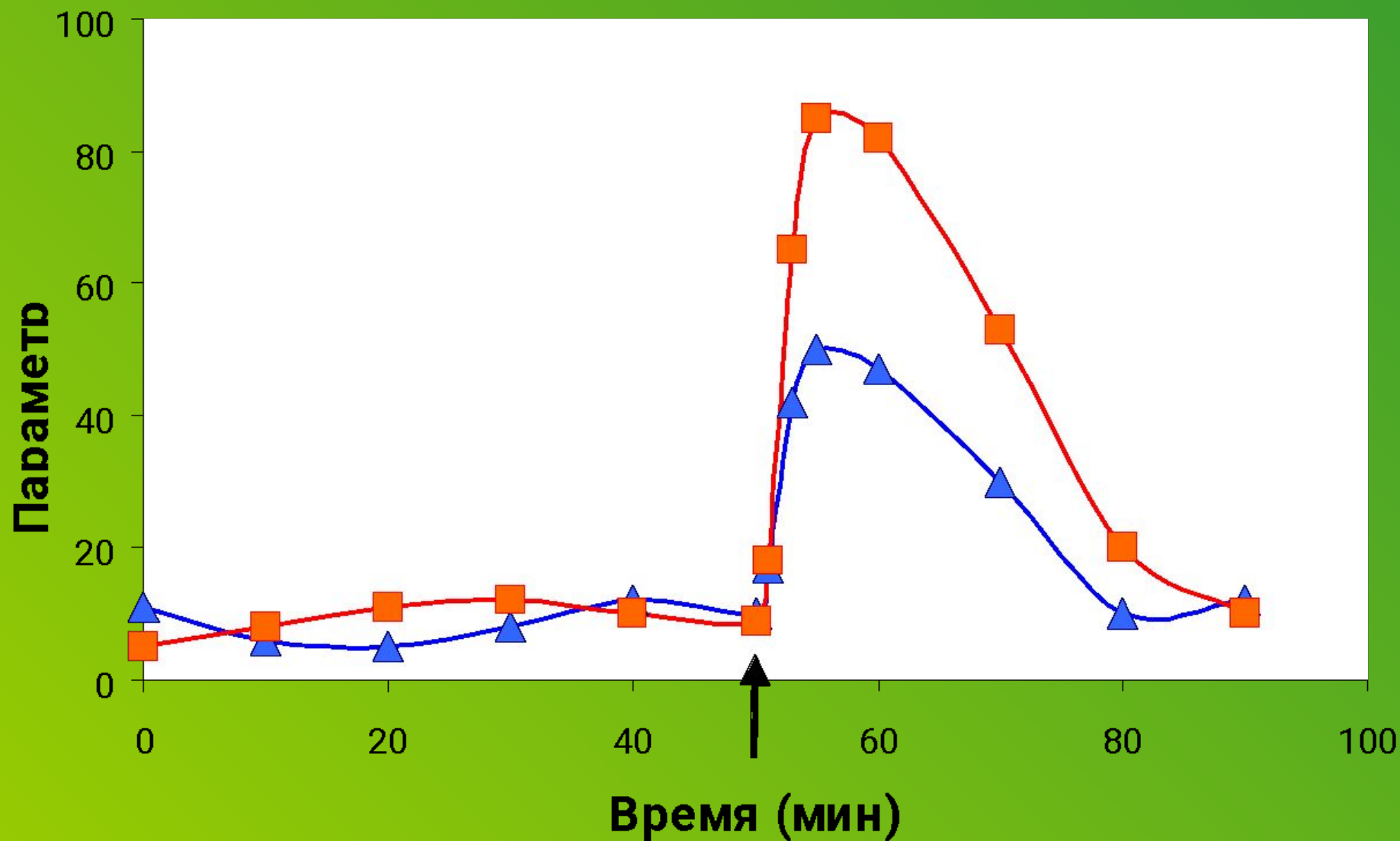
Стрессорная реакция характеризуется:

- ❖ Чувствительность (величина порога)
- ❖ Реактивность (максимальная величина реакции)
- ❖ Скорость угасания реакции (постоянная времени)

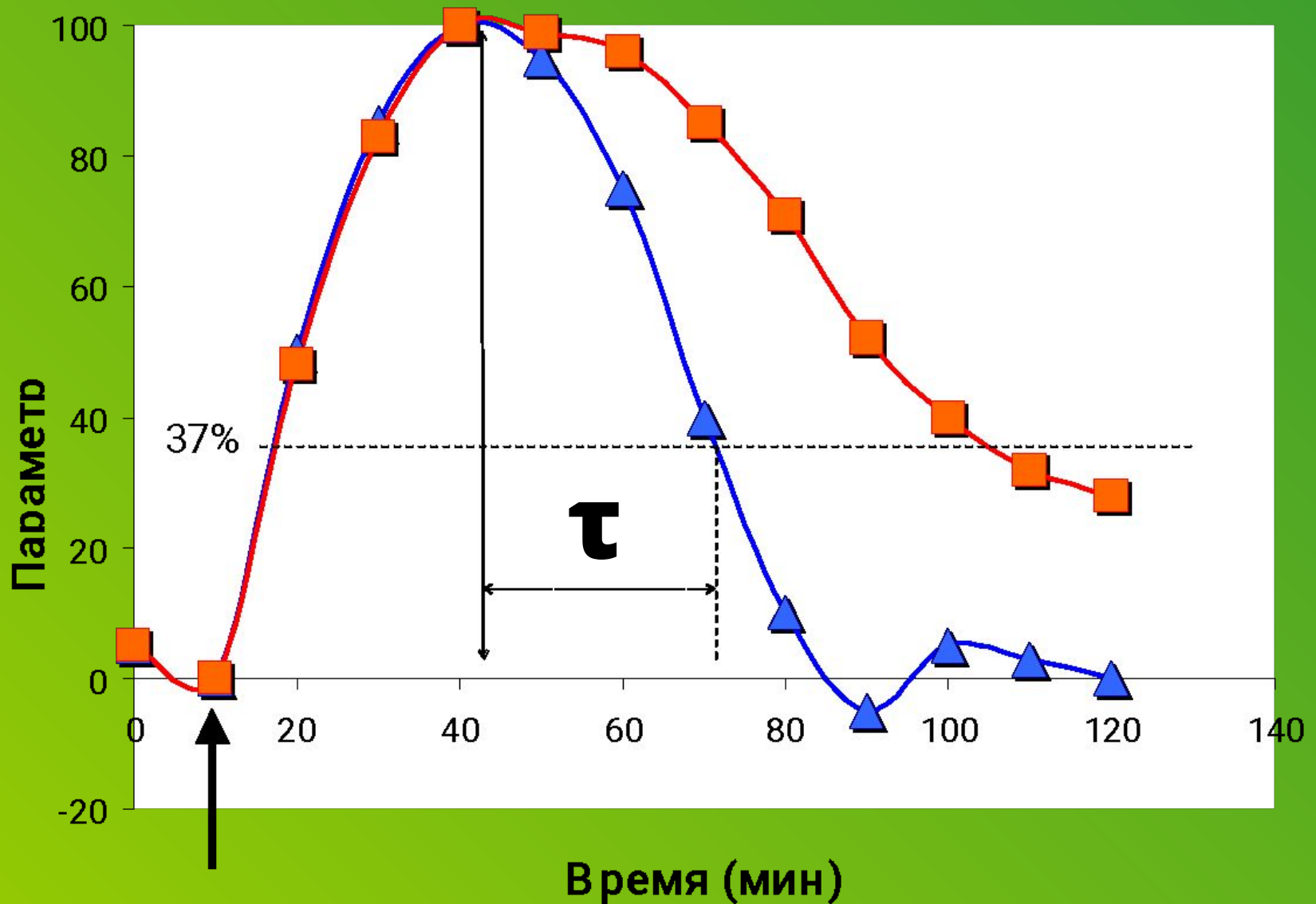
1. Чувствительность



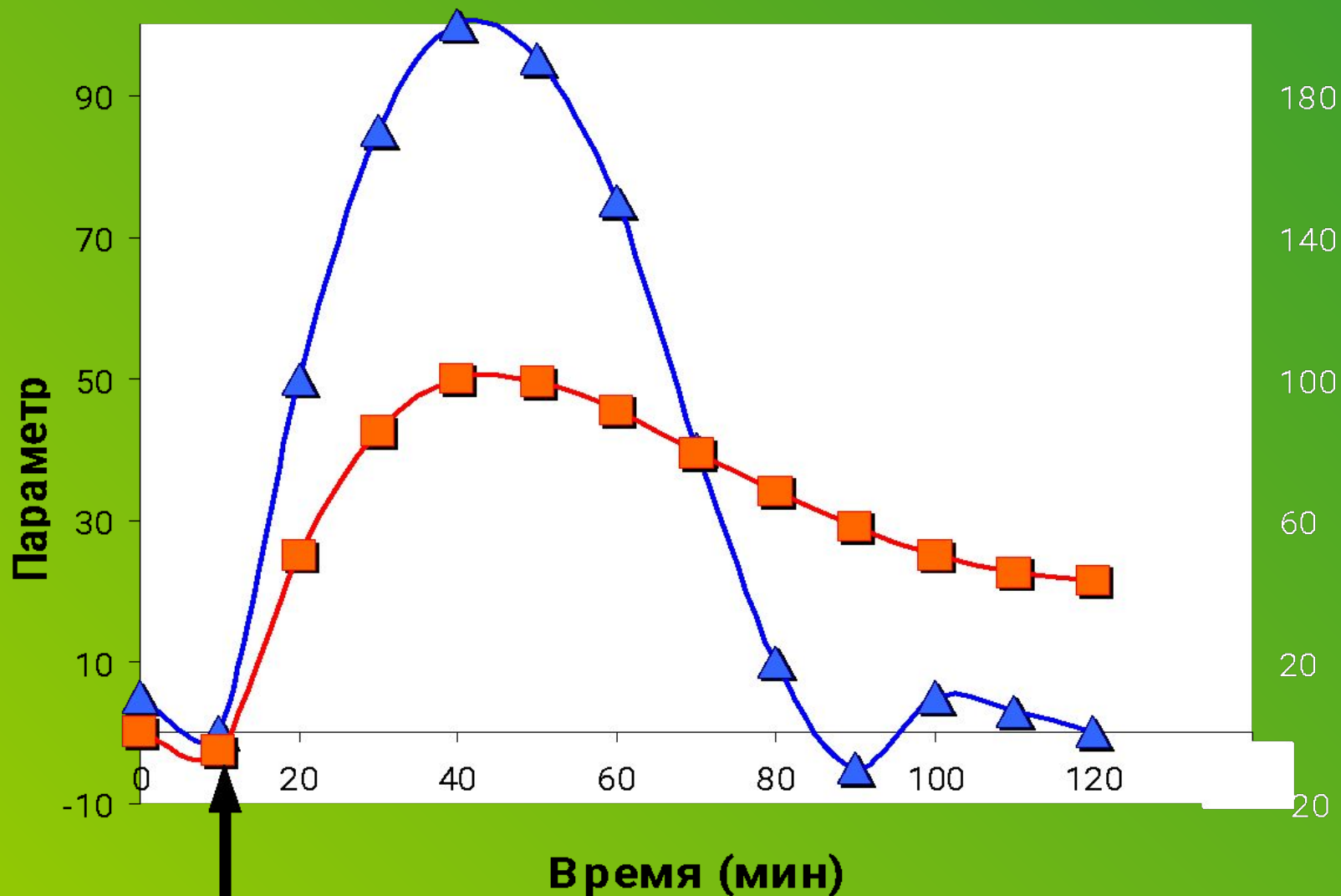
2. Величина ответа



3. Скорость угасания реакции



Постоянная времени не зависит от других параметров реакции



Важнейшей характеристикой
стресса является
скорость угасания

Устойчивость к стрессу
(стрессоустойчивость,
стресс-резистентность) — это
скорость угасания реакции

Кортикостатина (кортикотропин
ингибирующего гормона)
не существует

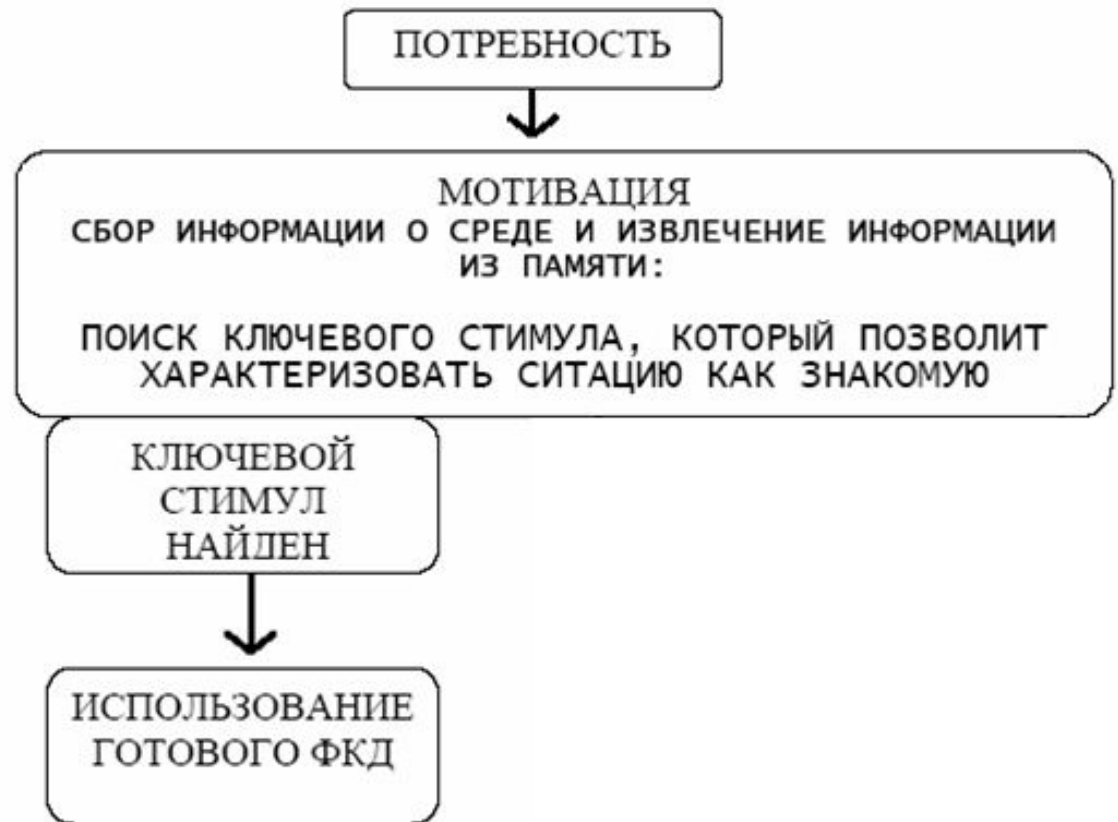
Единственным механизмом
прекращения стрессорной
реакции является торможение по
механизму отрицательной
обратной связи

Поведение при стрессе

МОТИВАЦИЯ –

это механизмы активации памяти о способах удовлетворения потребности

- Тревожность
- Сбор информации о среде, т.е. поиски ключевого стимула
- Извлечение информации из памяти
- Выбор программы действия, т.е. выбор фиксированного комплекса действий (ФКД)
- Выработка программы действия
- Эмоции





Стрессорное
поведение
является
смещённой
активностью



Три признака смещённой активности

- Отсутствие биологической целесообразности
- Возникновение в отсутствие пусковых стимулов
- Видоспецифические формы поведения

(у человека – наиболее привычные формы поведения)



Отсутствие
смещённой
активности
указывает на то,
что ситуация не
является
стрессорной для
человека, т.е.
НОВИЗНЫ НЕТ

«Одиссей узнаёт Ахилла»
(фреска из Помпей)

Три условия возникновения смещённой активности

- ❖ Ключевой стимул не найден
(Нашкодивший кот)
- ❖ Конкуренция ФКД
(Буриданов осёл)
- ❖ Конкуренция мотиваций
(Рембо)

Три формы смещённой активности

- Мозаичная активность
(Двоечник)
- Переадресованное поведение
(Подчиненный)
- Собственно смещённое поведение
(Неадекватный ФКД)

Собственно смещённая активность
(неадекватные ФКД) у каждого
человека имеет форму наиболее
привычного поведения

Агрессия, еда и секс —
распространенные формы
смещенной активности

(см. Свядощ А.М. Женская сексопатология)

Универсальная форма
смещённой активности —
груминг (to groom)

Грумминг у мужчины, проигрывающего в шахматы женщины



Цугцванг



Грумминг у мужчины, проигрывающего в шахматы женщины







В груминге сочетаются
поведенческий и эндокринный
компоненты стресса

Гипоталамические и гипофизарные
стрессорные гормоны стимулируют
груминг

Груминг стимулирует секрецию
АКТГ, вазопрессина, окситоцина,
эндорфинов

Стресспротективный эффект
груминга придаёт ему большое
значение в социальных контактах

Автогруминг — чистка собственного
тела

Аллогруминг — груминг другой особи

*Клубы обнимающихся
Танцы, например, сальса*



Аллогруминг
обычен при
межвидовых
контактах





Аллогруминг
обычен при
межвидовых
контактах

Психотропные эффекты гормонов

Все стрессорные гормоны
обладают
психотропной активностью

КРГ

- Индукция тревоги
- Тормозит пищевое и половое поведение

АКТГ

- Улучшение памяти
- Снижает тревогу
- Усиливает дружелюбие

Окситоцин

- Усиливает реакцию затаивания
- Повышает внимание

Вазопрессин

- Индукция эйфории
- Индукция анальгезии

Опиаты

Кортизол

- Усиливает снабжение ЦНС глюкозой
- Обеспечивает реакцию затаивания

Адреналин

- Только вторичные

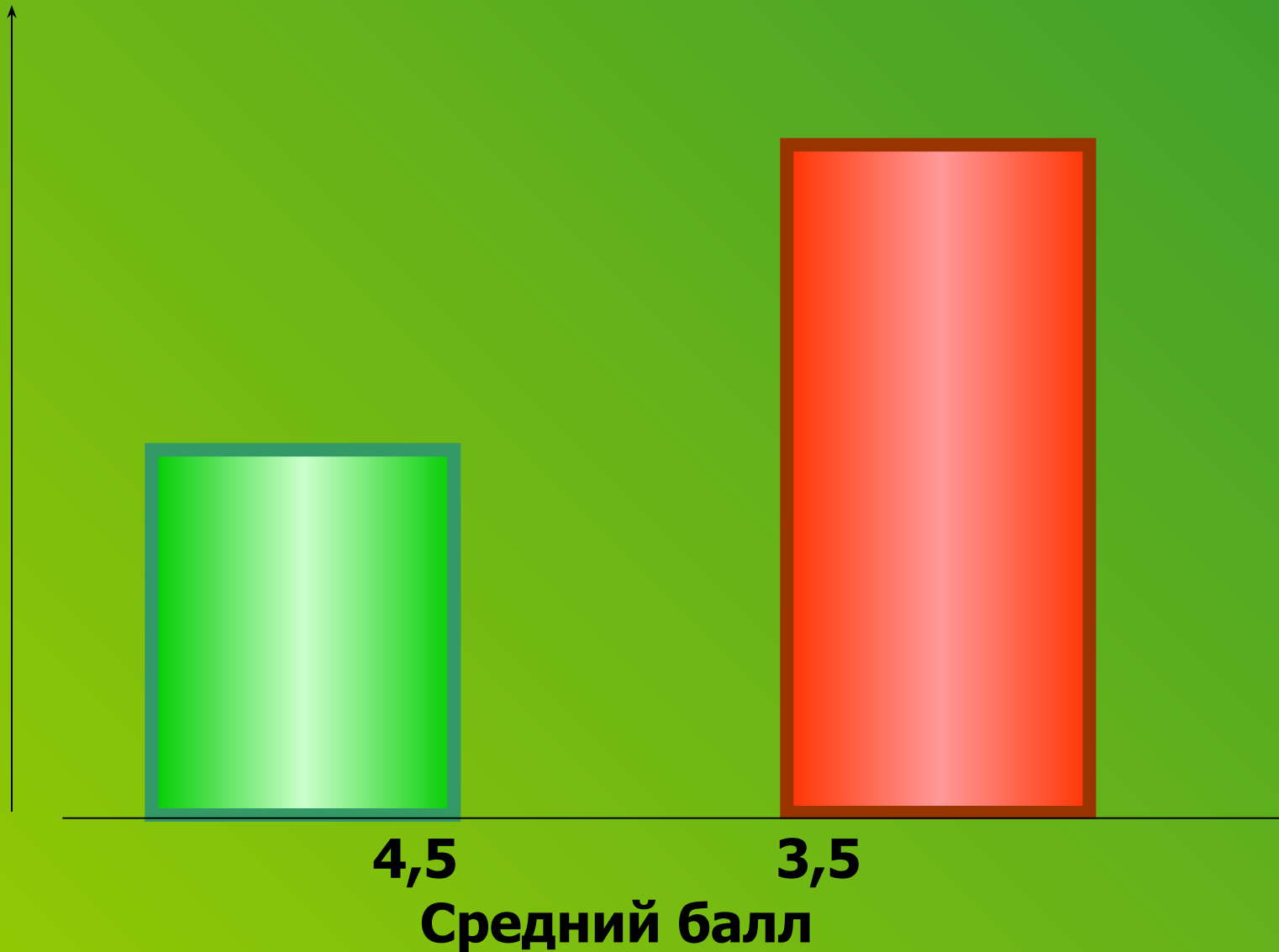
Благодаря прямым и обратным связям
эндокринной системы, синергизму и
антагонизму отдельных гормонов,
психотропные эффекты зависят от
дозы, сопутствующих стимулов и
состояния организма

Разные функции у разных
участков пептидной цепочки

Не всегда очевиден первичный
психотропный эффект

Окситоцин— ухудшает память
— усиливает аффилиацию
— снижает тревожность

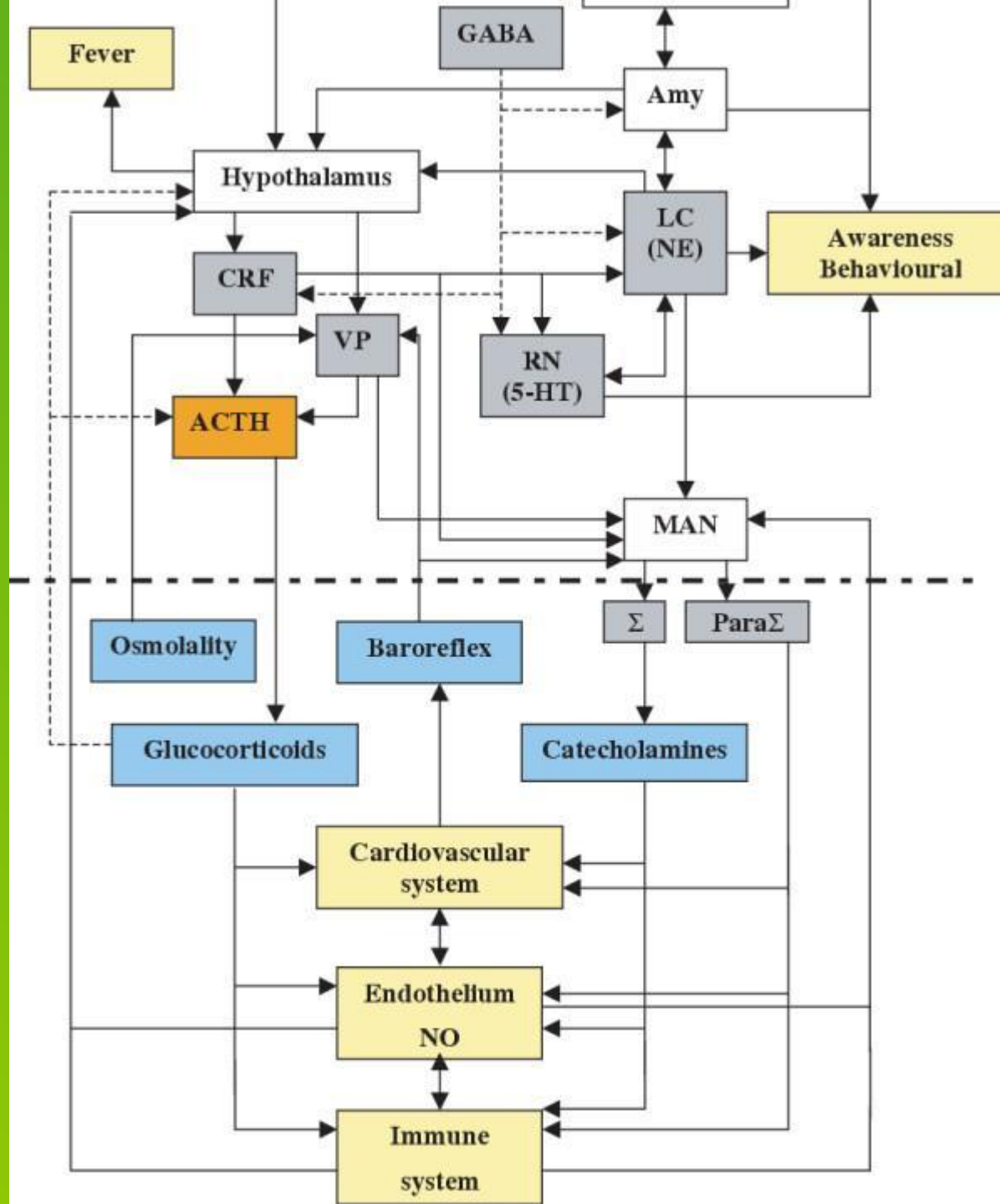
Содержание окситоцина в плазме крови студенток

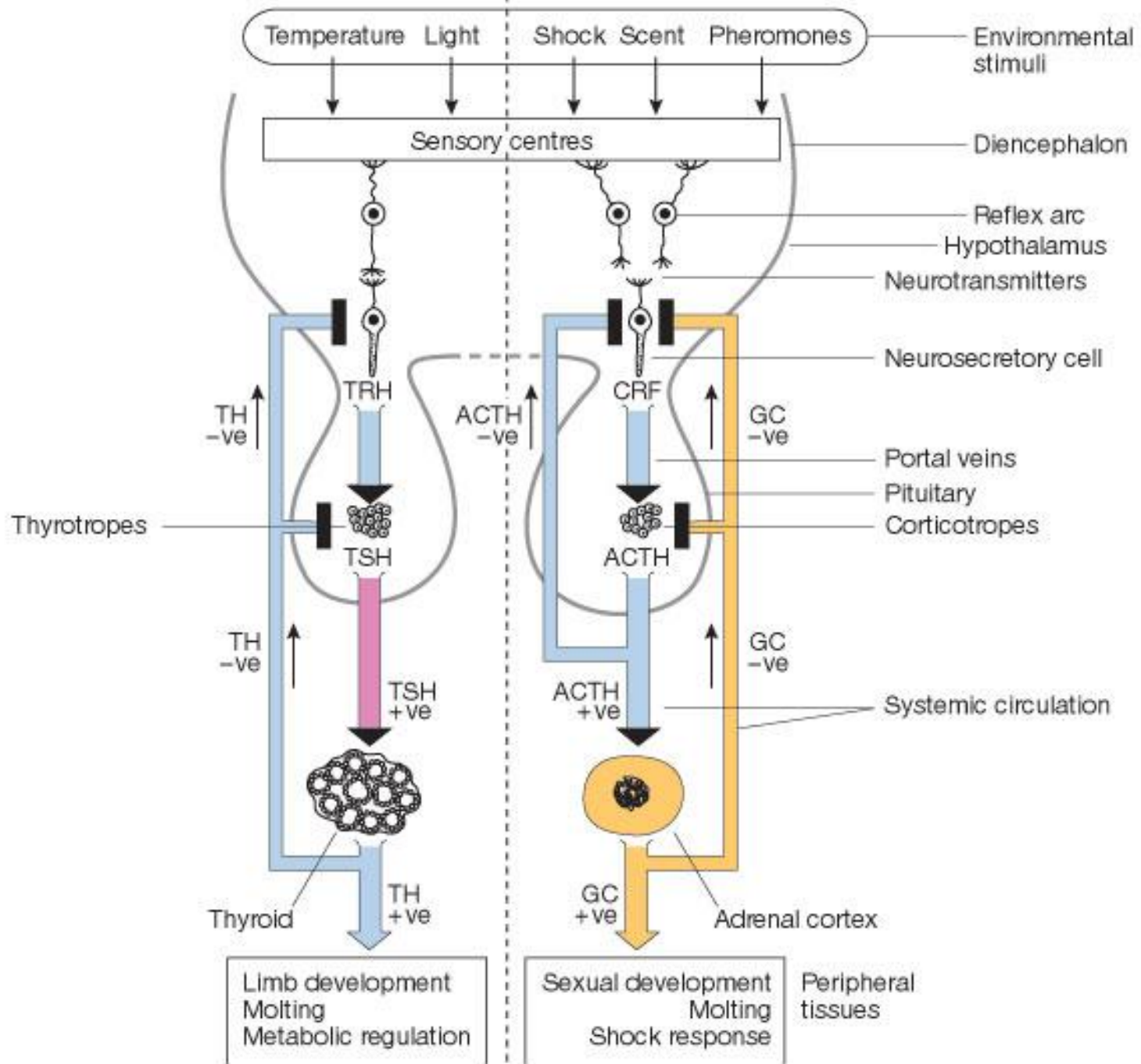


Хотя окситоцин часто называют
«амнестическим гормоном»,
скорее всего, его первичным
психотропным эффектом
является анксиолитический

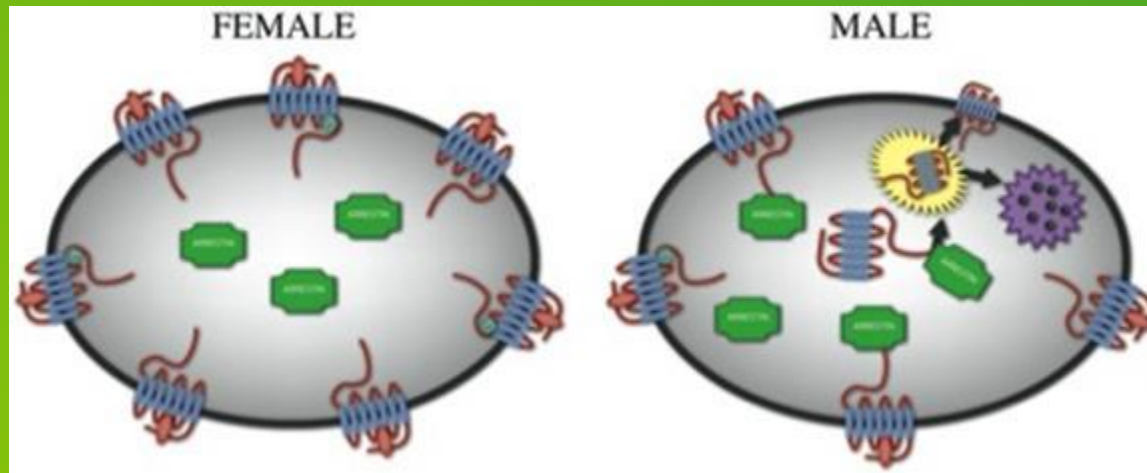






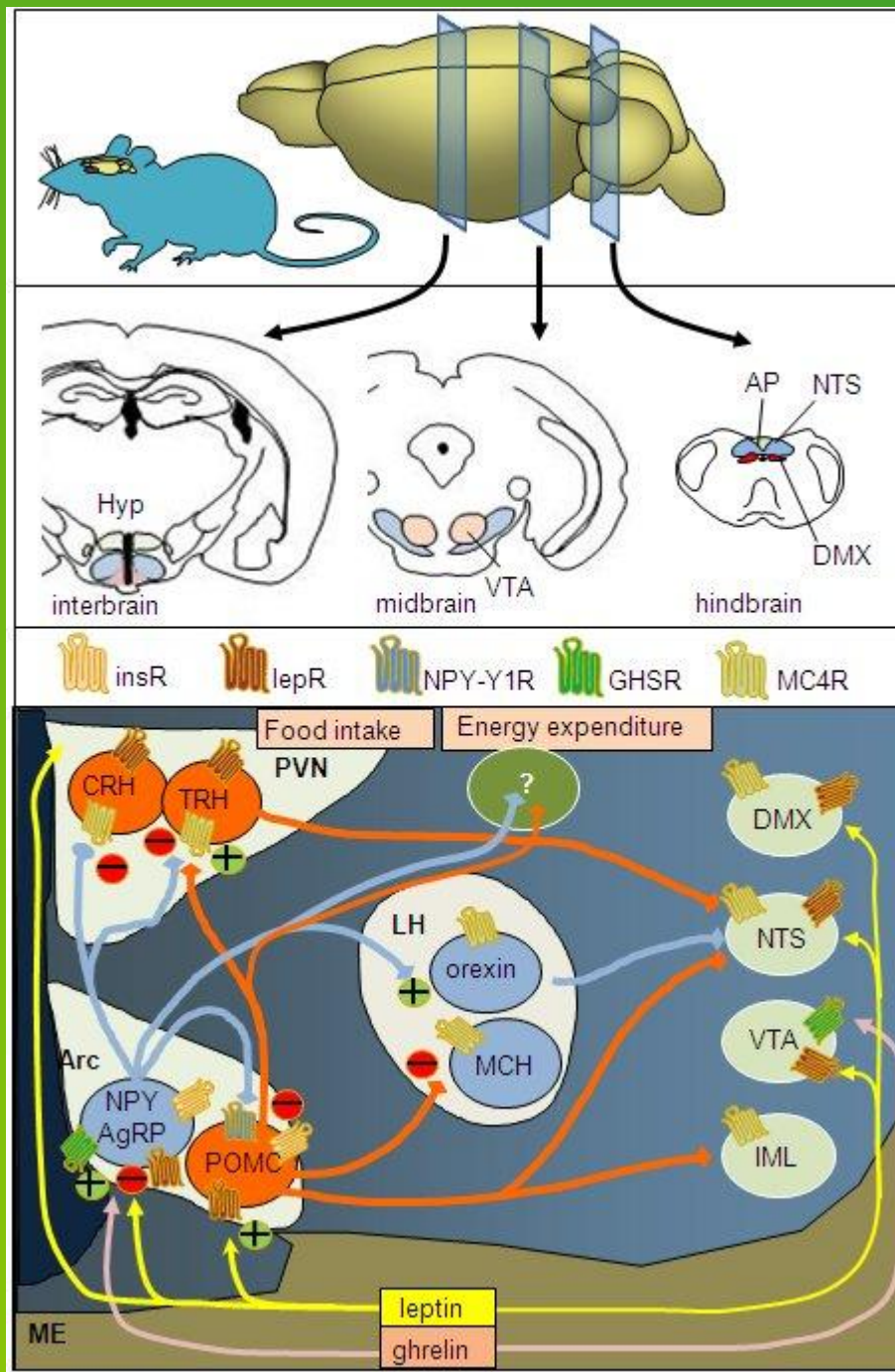


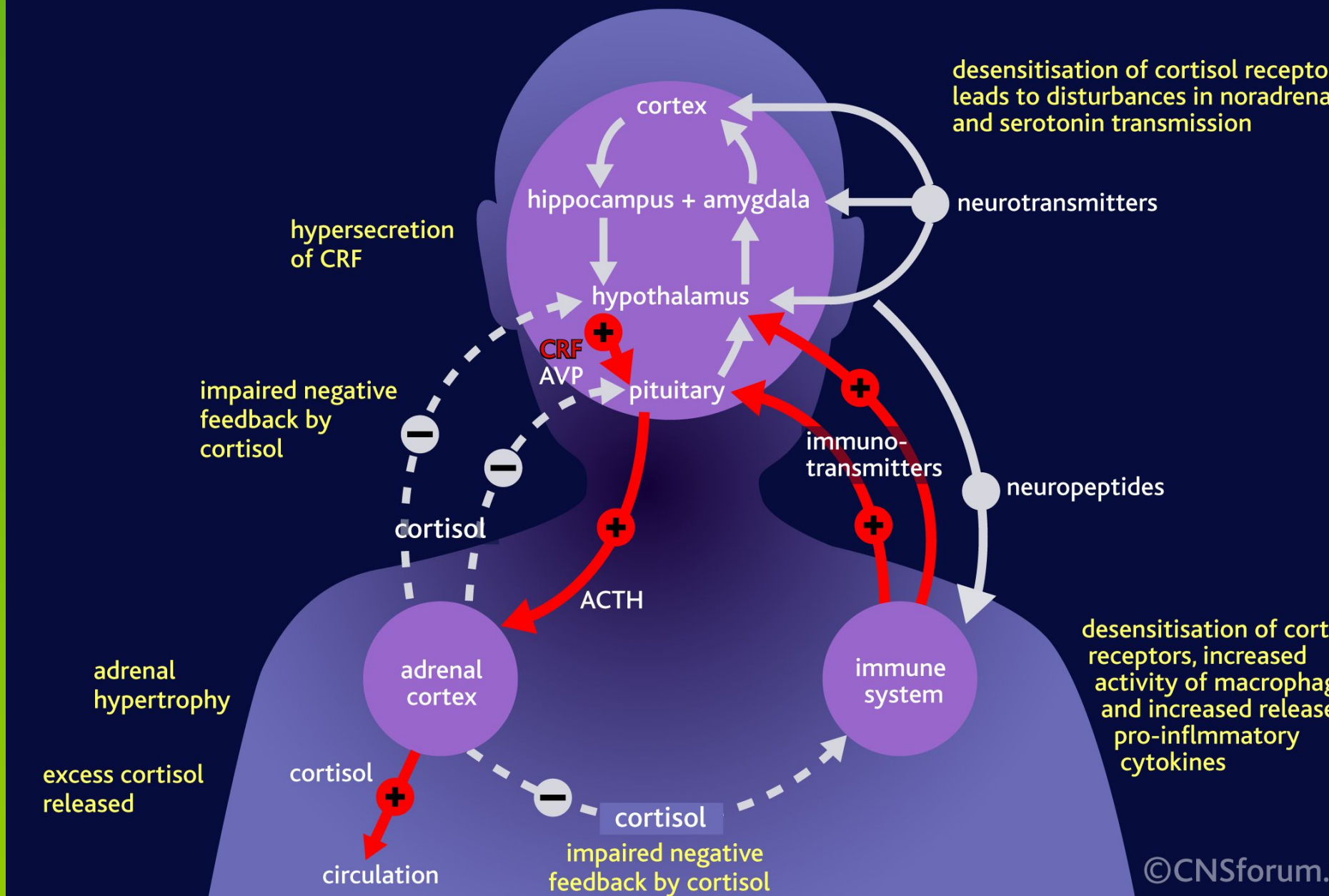
Molecular Dance of CRF Receptors



- **Findings in Rats Could Explain Women's Increased Vulnerability to Disorders**
- A study in rats has revealed striking gender differences in the brain's stress response that could shed light on women's proneness to mood and anxiety disorders. Female rat brain cells were more sensitive to a key stress hormone than males', which could adapt to the hormone in a way female cells couldn't.
- In the male brain under stress, many of the hormone's receptors retreated into the cell, making the brain less stress reactive. A molecular dance unique to the male brain, between the receptor and an enabling protein, accounted for its resilient adaptation. By contrast, in the female brain under stress, receptors remained exposed on neuron membranes and the brain stayed sensitive to the hormone.
- "Although more research is necessary to determine whether this translates to humans, these findings may help to explain why women are twice as vulnerable as men to many stress-related disorders," explained NIMH grantee Rita Valentino Ph.D., of The Children's Hospital of Philadelphia.
- A team of researchers led by Valentino and Debra Bangasser, Ph.D., reported on their discovery online June 15, 2010 in the journal *Molecular Psychiatry*.
- **Background**
- An understanding of why women experience more stress-related mental disorders like depression and PTSD has until now eluded science.
- Corticotropin releasing factor (CRF), which acts as both a hormone and a neurotransmitter, is likely a key player. In response to a stressor, CRF binds to receptors on cells in an alarm center deep in the brainstem, called the locus ceruleus. This telegraphs heightened emotional arousal throughout the brain via the chemical messenger norepinephrine. Such hyper-arousal can be adaptive for brief periods, but not if it becomes chronic. Runaway CRF is a core feature of depression.
- Previous studies suggested that this alarm system is more sensitive to CRF and stress in the female brain. To pinpoint how this works at the level of cells and molecules, Valentino, Bangasser and colleagues used antibodies and an electron microscope to see how the CRF receptor responds in male versus female rats — both unstressed and after exposure to a stressful swim.
- **Results**
- Even in the absence of any stress, the researchers found the female stress signaling system to be more sensitive from the start. CRF receptors had stronger connections, or coupling, with relay proteins inside the cell than those of male rats. So it took lower levels of CRF to activate neurons in the unstressed females compared to males. CRF levels that had no effect in males turned on cells in female rats.
- After stress, CRF receptors remained exposed on the neuronal membrane in the female rat, allowing CRF to persist in its effect. In the stressed male rat, the receptors interacted with internal proteins called arrestins, enabling some to retreat into the cell's interior, where they couldn't bind with the hormone. Such receptor internalization helped the male brain adapt its sensitivity to the stressor. Although the arrestin proteins are present in the female neurons, the receptors did not interact with them.
- **Significance**
- In females, certain brain cells are more sensitive to CRF and less able to adapt to too much CRF. The greater coupling of CRF receptors to relay proteins and their inability to internalize could translate into a lower threshold for stress-induced activation of the alarm system. This could increase risk for chronic activation and impair the brain's ability to cope with high levels of CRF, as occurs in depression and PTSD, say the researchers. The study is the first to uncover sex differences at the level of receptor signaling, according to Valentino.
- **What's Next?**
- The next step is to examine the male and female CRF receptors for structural differences that might account for the functional differences, said Valentino. Since most rodent models of mood and anxiety disorders use males exclusively, the new findings of gender differences in stress signaling mechanisms call for a more gender-balanced approach — especially for disorders that disproportionately affect females. The gender differences in stress signaling should also be factored-in as medication treatments based on blocking the CRF receptor are developed, say the researchers.

- *When the going gets tough inside a locus ceruleus neuron, it's the female brain that acts "macho." In response to a stressor, receptors for the stress hormone CRF remained exposed on the neuronal membrane in the female rat — taking the full hit. This increased CRF binding heightened the brain's stress reactivity. By contrast, in the stressed male rat, CRF receptors danced with internal proteins called arrestins (green), which enabled some to retreat into the cell's interior, where they couldn't bind with CRF. This adaptation — unique to the male brain — toned-down the neuron's stress sensitivity. Lack of such receptor internalization in the female brain could translate into impaired ability to cope with high levels of CRF — as occurs in depression and PTSD.*





Глаша и Даша попадали в различные ситуации.

Что можно сказать об их чувствительности к стрессу, стресс-реактивности и устойчивости к стрессу в каждом случае?

Ситуация 1		До события	Через 15 мин	Через 60 мин
Глаша	Кортизол (нг/мл)	60	200	90
Даша	Кортизол (нг/мл)	50	100	80
Ситуация 2		До события	Через 15 мин	Через 60 мин
Глаша	Кортизол (нг/мл)	90	90	100
Даша	Кортизол (нг/мл)	90	150	100
Ситуация 3		До события	Через 15 мин	Через 60 мин
Глаша	Кортизол (нг/мл)	60	120	70
Даша	Кортизол (нг/мл)	70	110	70

- Другие названия: *эхинацея рудбекия пурпурная, трава эхинацея, эхинацея узколистная, Echinacea purpurea, Rudbeckia purpurea.*

Это многолетнее растение родом из Северной Америки с красивыми пурпуровыми соцветиями. Имеет специфический вкус и запах. Культивируется в Украине как декоративное и лечебное растение.

С лечебной целью используются корни и цветки, лучше свежие, листья.

Корни эхинацеи содержат: эфирное масло (до 1,4 %), смолы, фитостерпны, эхинацин, эхинакозид, полисахариды, в цветках — 0,13—0,48 % эфирного масла. Экспериментально установлено, что настойка эхинацеи нетоксична.

Она обладает бактериостатическим, фунгицидным, вирусостатическим и противовоспалительным действием, подавляет образование гиалуронидазы, усиливает деикопоэз, является сильным активатором макрофагов, гранулоцитов и лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов), повышая защитные силы организма, иммунитет и относится, таким образом, к растительным стимуляторам или модуляторам иммунной системы.

Она также мягко стимулирует кору надпочечников, увеличивая продукцию гормонов, которые оказывают определенное противоаллергическое и противоревматическое действие