Лекция № 3

**Реактивность. Резистентность. Адаптация. Болезни адаптации.**

1. Понятие и виды реактивности и резистентности.

**Реактивность** - свойство организма как целого отвечать изменениями жизнедеятельности на воздействие окружающей среды. Реактивность - один из важнейших факторов патогенеза болезней.

**Течение болезни может быть**:

* Гиперэргическое (***гиперэргия***) - быстрое, яркое, выраженное.
* Гипоэргическое (***гипоэргия***) - затяжное, вялое со стертыми симптомами, низким уровнем фагоцитоза и образования антител.
* Дисэргическое (***дизэргия***) - извращенная реактивность.

**Виды реактивности:**

1. ***Биологическая (видовая, первичная)*** – изменения жизнедеятельности, возникающие под влиянием обычных для каждого животного воздействий окружающей среды. Например, невосприимчивость человека к чумке собак, к гонорее и сифилису крупного рогатого скота и т. д. Зимняя спячка - видовой вариант изменения реактивности (суслики не болеют в период спячки чумой и туберкулезом).
2. ***Групповая*** – формируется у групп индивидуумов, находящихся под влиянием общего фактора чаще всего внутренней среды. Например, чувствительность к психо-эмоциональному стрессу у гипер- и астеников. Реактивность мужчин и женщин. Возрастные изменения реактивности. Группы крови.
3. ***Индивидуальная*** – формируется в зависимости от совокупности конкретных факторов, в которых обитает и формируется организм (наследственность, возраст, пол, питание, температура, содержание кислорода).

* ***физиологическая*** - адекватная реакция в физиологических условиях без нарушения гомеостаза. Иммунитет (специфическая), ФН (неспецифическая).
* ***патологическая*** - при воздействии болезнетворных факторов или неадекватных реакций на физиологические воздействия. Аллергия, иммунодефицитные состояния (специфическая), шок, наркоз (неспецифическая).

1. ***специфическая*** – характерна для одного конкретного фактора (иммунная, реакция зрачка на свет).
2. ***неспецифическая*** - характерна для различных факторов (стресс-реакция, парабиоз, фагоцитоз, биологические барьеры).

**Группы препаратов, влияющих на реактивность**

1. Повышающие и понижающие реактивность ЦНС при неврозах (седативные или психостимуляторы).
2. Изменяющие реактивность водителей сердечного ритма и проводящей системы сердца к воздействию симпатической и парасимпатической нервной системы при аритмиях.
3. Изменяющие реактивность к нервным влияниям (путем блокады или стимуляции рецепторов препаратами синантотропного действия):
   * скелетной мускулатуры (при повышении или понижении тонуса мышц),
   * сосудистой мускулатуры (при гипо-и гипертонических состояниях),
   * кишечной мускулатуры (при спазмах и атониях кишечника).

**Резистентность** (устойчивость) – это свойство организма противостоять различным воздействиям или невосприимчивость к воздействиям повреждающих факторов внешней среды.

# Формы резистентности

|  |
| --- |
| * ***Абсолютная*** – реализуется всегда. * ***Относительная*** – реализуется при определенных условиях. |
| * ***Пассивная***, связанная с анатомо-физиологическими особенностями организма. * ***Активная***, связанная с одной стороны с устойчивостью биологической системы, с другой - способностью перестраиваться при изменении внешних условий (лабильностью) и которая осуществляется благодаря механизмам активной адаптации. |
| * ***Первичная*** или наследственная форма. * ***Вторичная***, приобретенная или измененная форма. |
| * ***Специфическая*** - устойчивость к действию какого-то одного агента. * ***Неспецифическая*** - устойчивость к действию многих факторов. |
| * ***Общая*** - устойчивость всего организма. * ***Местная*** - устойчивость отдельных участков органов или систем тела. |

**Резистентность организма фармакологически в большинстве случаев стремятся повысить**. Например, стимуляторы иммунной системы повышают устойчивость, сопротивляемость организма к микроорганизмам и опухолям.

Реактивность и резистентность организма ***не всегда изменяются однонаправлено***. В некоторых случаях, повышенная иммунная реактивность организма может спровоцировать так называемые аллергические заболевания, вызывающие или повреждение структур организма (аутоиммунные заболевания), или иногда - даже летальный исход (анафилактический шок). В подобных случаях, требуется фармакологическая коррекция данного вида реактивности препаратами, угнетающими иммунный ответ.

1. Специфическая и неспецифическая адаптация. Кратковременная и долговременная адаптация.

**Адаптация** - приспособление организма к условиям существования, обеспечивающее повышение устойчивости организма к условиям среды (резистентности).

* ***Специфическая адаптация*** – активация функциональной системы, ответственной за повышение устойчивости к конкретному фактору (физической нагрузке, холоду, гипоксии).
* ***Неспецифическая адаптация*** – стандартная активация стресс-реализующей системы при действии нового или сильного раздражителя.

Адаптационные реакции проходят ***2 этапа*:**

1. ***Срочный этап*** – возникает непосредственно после начала действия раздражителя и, может реализоваться лишь на основе ранее сформировавшихся физиологических механизмов (увеличение ЧСС, ЧД, бегство животного от опасности). При этом деятельность организма протекает на пределе его возможностей, но не всегда обеспечивает необходимый эффект.
2. ***Долговременный этап*** – возникает постепенно, в результате длительного и многократного действия на организм факторов среды, т. е. на основе многократного повторения срочной адаптации.

В результате усиления физиологической функции клеток, специфически ответственных за адаптацию, происходит активация генетического аппарата: увеличивается синтез нуклеиновых кислот и белков, образующие важные структуры клетки. Так формируется ***системный структурный след*** – основа перехода ненадежной срочной адаптации в устойчивую долговременную.

1. Механизмы адаптации организма к ксенобиотикам. Феномен привыкания к лекарственным веществам.

Большинство фармакотерапевтических средств относятся к ***ксенобиотикам***, то есть к веществам, чужеродным организму.

Защищаясь от них, организм включает:

1. Механизмы их инактивации:
   * повышенное разрушение в печени и других клетках (защитные синтезы),
   * микросомальное окисление.
2. Механизмы их выведения путем:
   * усиления канальцевой секреции в почках,
   * снижения всасывания в кишечнике,
   * реабсорбции в почечных канальцах.

Эффекты препаратов на организм при этом снижаются, требуется возрастающая доза. Возникает ***феномен привыкания*** к лекарственному средству.

1. Феномен пристрастия к лекарственным веществам. Патофизиологические механизмы лекарственной зависимости.

Иногда лекарственное средство, вытесняя из метаболизма какое-то вещество, на практике чаще всего - нейромедиатор, полностью заменяет его в эффектах последнего. Синтез медиатора по механизму обратной связи прекращается, восстановить его организму порой трудно, поэтому после прекращения применения лекарства в этом случае возникает ощущение нехватки, "абстиненции". Этот феномен особой реактивности организма на фармакотерапию получил название ***лекарственной зависимости*** или ***пристрастия***, лежащий в основе всех наркоманий (никотин, кокаин, опиаты). Лекарственная зависимость также относится к побочным эффектам лекарств, поскольку иногда является тяжелым ятрогенным заболеванием.

1. Общий адаптационный синдром. Схема развития симпато-адреналовой реакции при стрессе с выделением структур нервной и эндокринной систем, принимающих в ней участие, названия рецепторов и медиаторов. Сходные реакции, возникающие при курении или назначении Н-холиномиметиков. Схема развития гипоталамо-гипофизарно-адреналовой реакции при стрессе. Гормоны, выделяющиеся в результате этой реакции, их положительные эффекты. Стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы. Возможности фармакологической коррекции стресса. Адаптогены.

**Стресс** - неспецифический ответ организма на любое предъявляемое ему повышенное требование, адаптация к возникшей трудности независимо от ее характера.

Впервые стресс описал в 1936 году канадский физиолог Ганс Селье как **общий адаптационный синдром**.

Стресс возникает при воздействии ***сильного раздражителя***. Сила раздражителя такова, что существующие защитные барьеры не могут прекратить эффекты, вызываемые этим раздражителем. В результате организм включает цепь реакций, которые и стали объединять под названием «стресс».

Таким образом, стресс ***играет защитную роль***, направленную на нейтрализацию последствий, вызванных воздействием сильных раздражителей. Стресс-реакция присуща всем живым организмам, однако наибольшего совершенства она достигла у человека, поскольку здесь имеет значение социальный фактор.

**Г. Селье «От мечты к открытию»:** «… Я не мог понять, почему с самого зарождения медицины врачи всегда старались сосредоточить все свои усилия на распознавании *индивидуальных* заболеваний и на открытии *специфических* лекарств от них, не уделяя никакого внимания значительно более очевидному "синдрому недомогания" как таковому. Я знал, что синдромом называется "группа признаков и симптомов, в своей совокупности характеризующих заболевание". Несомненно, у только что виденных нами больных присутствовал синдром, но он скорее напоминал синдром болезни как таковой, а не какого-то определенного заболевания. А нельзя ли проанализировать механизм этого общего "синдрома недомогания" и, быть может, попытаться найти лекарства против неспецифического фактора болезни? Впрочем, выразить все это на точном языке экспериментально обоснованного научного описания я сумел лишь спустя десять лет.

В то время я работал в отделении биохимии Университета Мак Гилл, пытаясь обнаружить новый гормон в экстрактах яичников крупного рогатого скота. Все экстракты, независимо от того, как они готовились, вызывали один и тот же синдром, характеризовавшийся ***увеличением коры надпочечников …, желудочно-кишечными язвами, уменьшением тимуса и лимфатических узлов***. Хотя на первых порах я приписывал эти изменения некоему новому гормону яичников в моем экстракте, вскоре обнаружилось, что экстракты других органов - и даже любые токсические вещества - также вызывают аналогичные изменения. И лишь тогда я внезапно вспомнил свое студенческое впечатление от "синдрома недомогания" как такового. Меня осенило: то, что я вызывал своими неочищенными экстрактами и токсичными препаратами, было экспериментальным воспроизведением этого состояния. Затем эта модель была применена при анализе синдрома стресса, а увеличение надпочечников, желудочно-кишечные язвы и тимико-лимфатическая дегенерация рассматривались в качестве объективных показателей стресса. Так простая догадка о наличии связи между почти забытой и сугубо предположительной клинической концепцией, родившейся в студенческие времена, с одной стороны, и воспроизводимыми и объективно, измеримыми изменениями в текущих экспериментах на животных, с другой, послужила основой для развития всей концепции стресса…»

Факторы, запускающие стресс-реакцию или ***«стрессоры»***, могут быть разнообразными:

* нервное напряжение,
* телесные повреждения,
* инфекции,
* мышечная работа и т. д.

## Стресс-реализующие системы - симпато-адреналовая система и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.

# Активация симпато-адреналовой системы

Рис. 3.1. Схема активации стресс-реализующих систем.

**глюкокортикоиды**

**андрогены**

**корковое вещество надпочечников**

**трийодтиронин**

**тироксин**

**щитовидная железа**

**передняя доля гипофиза**

**ТТГ**

**СТГ**

**АКТГ**

**Тиролиберин**

**Соматолиберин**

**Кортиколиберин**

**либерины**

**эндокринные центры гипоталамуса**

**адреналин**

**норадреналин**

**мозговое вещество надпочечников**

**симпатические центры спинного мозга**

**симпатические центры гипоталамуса**

**Стрессор**

**Кора головного мозга**

Воздействие стрессора на организм вызывает формирование очага возбуждения в коре больших полушарий головного мозга, импульсы из которого направляются в ***вегетативные*** (симпатические) ***центры гипоталамуса***, а оттуда – в ***симпатические центры спинного мозга***. Аксоны нейронов этих центров идут в составе симпатических волокон к клеткам ***мозгового вещества надпочечников***, формируя на их поверхности холинэргические синапсы. Выход ацетилхолина в синаптическую щель и взаимодействие его с Н-холинорецепторами клеток мозгового вещества надпочечников стимулирует выброс ими адреналина. ***Курение*** вызывает повышение концентрации никотина в крови, никотин стимулирует Н-холинорецепторы клеток мозгового вещества надпочечников, что сопровождается выбросом адреналина.

# Эффекты катехоламинов

* ***Усиление сердечной деятельности***, опосредованнное возвуждением β-адренорецепторов сердца.
* ***Расширение сосудов сердца и мозга***, опосредованнное возвуждением β-адренорецепторов.
* ***Выброс эритроцитов из депо*** – обусловлен сокращением капсулы селезенки, содержащей α-адренорецепторы.
* ***Лейкоцитоз*** – «встряхивание» маргинальных лейкоцитов.
* ***Сужение сосудов внутренних органов***, опосредованнное возвуждением α-адренорецепторов.
* ***Расширение бронхов***, опосредованнное возвуждением β-адренорецепторов бронхов.
* ***Угнетение перистальтики ЖКТ***.
* ***Расширение зрачка***.
* ***Уменьшение потоотделения***.
* ***Катаболический эффект*** адреналина обусловлен активацией аденилатциклазы с образованием цАМФ, который активирует протеинкиназы. Активная форма одной из протеинкиназ способствует фосфорилированию (активации) триглицеридлипазы и ***расщеплению жиров***. Образование активной формы другой протеинкиназы необходимо для активации киназы фосфорилазы *b*, которая катализирует превращение неактивной фосфорилазы *b* в активную фосфорилазу *а*. В присутствии последнего фермента происходит ***распад гликогена***. Кроме этого при участии цАМФ активируется протеинкиназа, необходимая для фосфорилирования гликогенсинтетазы, то есть перевода ее в малоактивную или неактивную форму (***торможение синтеза гликогена***). Таким образом, адреналин через активацию аденилатциклазы способствует распаду жиров, гликогена и торможению синтеза гликогена.

Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Возбуждение участка коры головного мозга под действием стрессора вызывает стимуляцию ***гипофизотропной зоны медиальной зоны гипоталамуса (эндокринные центры)*** и высвобождение ***гипоталамических рилизинг-факторов***, которые оказывают стимулирующее действие на ***аденогипофиз***. Результатом этого является образование и выделение ***тропных гормонов гипофиза***, одним из которых является адренокортикотропный гормон (АКТГ). Органом-мишенью этого гормона является ***корковое вещество надпочечников***, в пучковой зоне которого вырабатываются ***глюкокортикоиды***, а в сетчатой зоне – ***андрогены. Андрогены*** вызывают стимуляцию синтеза белка; увеличение полового члена и яичек; ответственны за половое поведение и агрессивность.

Другим тропным гормоном гипофиза является ***соматотропный гормон*** (СТГ) к эффектам которого относятся:

* стимуляция синтеза и секреции инсулиноподобного фактора роста в печени и др. органах и тканях,
* стимуляция липолиза в жировой ткани,
* стимуляция продукции глюкозы в печени.

Третьим тропным гормоном гипофиза является ***тиреотропный гормон*** (ТТГ), который стимулирует синтез ***тиреоидных гормонов*** в ***щитовидной железе***. Тиреоидные гормоны ответственны за стимуляцию синтеза белка во всех клетках тела, повышение активности ферментов, участвующих в расщеплении углеводов, разобщении окисления и фосфорилирования (увеличения теплопродукции)

# Эффекты глюкокортикоидов

1. ***Индукция синтеза ферментов*** – глюкокортикоиды (ГК) проникают через мембрану в цитоплазму клеток, где связываются в комплекс с рецептором (R). Комплекс ГК-R проникает в ядро, где увеличивает синтез РНК-полимеразы, что приводит к ускорению транскрипции мРНК, способствуя образованию белков-ферментов *глюконеогенеза*.
2. ***Мобилизация белковых ресурсов клетки*** - глюкокортикоиды освобождают свободные аминокислоты из мышечной, лимфоидной и соединительной ткани и почек.

* ***Пермиссивное (разрешающее) действие*** - особенно четко проявляется в отношении катехоламинов. Катаболический эффект адреналина обусловлен активацией аденилатциклазы с образованием цАМФ, который затем активирует протеинкиназы. Распад цАМФ вызывает *фосфодиэстераза*, которую ингибируют глюкокортикоиды, тем самым, усиливая эффекты катехоламинов. Кроме того, глюкокортикоиды блокируют ферменты: *моноаминоксидазу* (МАО), содержащуюся в адренергических окончаниях, и *катехол-О-метилтрансферазу* (КОМТ), локализующуюся в цитоплазме эффекторных клеток. Эти ферменты вызывают инактивацию катехоламинов.

1. ***Увеличение концентрации глюкозы в крови*** - усиление глюконеогенеза + торможение синтеза белка + пермиссивное действие глюкокортикоидов на эффект (катаболический) адреналина + снижение проницаемости клеточных мембран для глюкозы.
2. ***Мобилизация энергетического ресурса клеток*** - катаболическое действие + активация синтеза ферментов глюкогенеза + торможение синтеза белка, пермиссивное действие глюкокортикоидов на эффект (катаболический) адреналина.
3. ***Тормозится воспалительние*** - глюкокортикоиды стабилизируют мембраны лизосом и блокируют синтез фосфолипаз, препятствуя тем самым выбросу протеолитических ферментов (альтерации) + нормализация повышенной проницаемости сосудов, что препятствует экссудации и выделению медиаторов воспаления + глюкокортикоиды угнетают фагоцитоз.
4. ***Снижение иммунитета*** - торможение синтеза антител (распад белков, репрессия транскрипции) + угнетение фагоцитоза.

# Стадии стресса или общего адаптационного синдрома

1. ***Стадия тревоги (аларм-реакция)*** - мобилизация организма, усиление дыхания, сердечной деятельности, t°С, гипертрофия мозгового и коркового вещества надпочечников, инволюция тимуса и лимфоидной ткани. Активация защитных механизмов и угнетение функций несвязанных с непосредственным поддержанием жизнедеятельности. Непосредственное участие ЦНС и симптомо-адреновой системы.
2. ***Стадия резистентности*** - увеличение резистентности организма к стрессору. Формирование этой стадии проходит под влиянием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. ***Эндокринные оси***: адренокортикальная (АКТГ); соматотропная и тиреоидная. Так же андрогены.
3. ***Стадия истощения*** - снижение резистентности, болезнь и смерть.

*Меерсон* считал, что стресс это лишь *начальный этап адаптации*, связанный с мобилизацией защитных сил.

***Стресс-лимитирующие системы*** - ограничивают стресс-реакцию и защищают клетки от повреждения.

1. Центральные:
   * ГАМК-эргическое (торможение в ЦНС);
   * опиоидные - эндорфины, энкефалины (модулирующая функция);
   * серотонинэргическая.
2. Периферические

* простагландины;
* антиоксидантные системы (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза).

*Существует и фармакотерапевтические возможности повышения общей резистентности организма*, неспецифической адаптации его ко многим неблагоприятным факторам:

* + адаптогены растительного и животного происхождения;
  + биостимуляторы;
  + витамины;
  + микроэлементы;
  + гормональные препараты (аналоги гормонов, принимающих участие в общем адаптационном синдроме).

1. Дистресс. Болезни адаптации. Ятрогенные осложнения вследствие использования аналогов стресс-реализующих гормонов. Патогенез ятрогенного «стероидного» диабета, ятрогенного «стероидного» ожирения, гипогонадизма при стрессе, ятрогенной «стероидной» язвы желудка, исхудания при дистрессе.

Любой стресс заканчивается в виде двух явлений:

**Эустресс** - хороший, благоприятный стресс. В результате стрессовой реакции повышается функциональный резерв организма, что в итоге приводит к адаптации организма к стрессовому фактору и ликвидации самого стресса.

**Дистресс** - плохой (неблагоприятный) стресс, когда происходит истощение защитных сил организма. Данная фаза проявляется в виде симптомов стресса или даже возникновением заболеваний - **болезней адаптации**.

Различные расстройства секреции гормонов стресса могут приводить к заболеваниям, названным ***«болезнями адаптации»***, поскольку они вызываются не непосредственно каким-либо патогенным фактором (возбудителем болезни), а ошибочной адаптационной реакцией на стресс.

* Язвенная болезнь
* Ишемическая болезнь сердца
* Гипертоническая болезнь
* Мозговой инсульт
* Кахексия
* Сахарный диабет
* Иммудефициты
* Опухоли
* Импотенция
* Гипертиреоз

**Язвенная болезнь.** Вообще патогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки рассматривается с точки зрения «весов», на одной чаше которых располагаются факторы агрессии, а на другой факторы защиты слизистой. Ниже приводятся лишь те факторы, которые имеют значение для формирования язвенной болезни как болезни адаптации.

* Катехоламины → возбуждение α-адренорецепторов сосудов стенки желудка и двенадцатиперстной кишки → спазм сосудов → нарушение питание стенки желудка, торможение регенерации слизистой.
* Пермиссивное действие глюкокортикоидов на эффект катехоламинов.
* Глюкокортикоиды → торможение синтеза структурных белков и белков ферментов (за исключением ферментов глюконеогенеза) → торможение регенерации слизистой.
* Глюкокортикоиды → угнетение воспалительной реакции, в том числе фагоцитоза (что нарушает удаление Helicobacter Pylori) и фазу пролиферации (восстановление язвенного дефекта).

**Ишемическая болезнь сердца**. Данная патология как болезнь адаптации формируется в основном в пожилом и старческом возрасте и связана с изменением соотношения адренорецепторов в коронарных артериях. Как известно, сосуды сердца в норме содержат как α-, так и β-адренорецепторы, причем количество последних существенно преобладает. Именно поэтому нормальной реакцией сосудов, питающих миокард, на действие катехоламинов является их *расширение*. В пожилом же и старческом возрасте описанное соотношение меняется: β-адренорецепторы повреждаются вследствие атеросклероза, и большая часть адренорецепторов теперь принадлежит к типу α. Возбуждение этих рецепторов катехоламинами приводит к *сужению сосудов* и ограничению притока крови к миокарду, т.е. к *ишемии миокарда*.

Пермиссивное действие глюкокортикоидов на эффект катехоламинов в данном случае также играет свою роль.

**Гипертоническая болезнь**. Как известно, величина артериального давления зависит преимущественно от трех факторов: объема циркулирующей крови, объема сосудистого русла и работы сердца.

* Катехоламины → возбуждение α-адренорецепторов капсулы селезенки → выброс эритроцитов из депо → ↑ объема циркулирующей крови.
* Катехоламины → возбуждение α-адренорецепторов сосудов внутренних органов → ↓ объема сосудистого русла.
* Катехоламины → возбуждение α-адренорецепторов сосудов внутренних органов, в т.ч. почек → ишемия почек → включение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы → образование ангиотензина II → спазм сосудов → ↓ объема сосудистого русла.
* Катехоламины → возбуждение α-адренорецепторов сосудов внутренних органов, в т.ч. почек → ишемия почек → включение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы → выброс альдостерона → усиление реабсорбции воды → ↑ объема циркулирующей крови.
* Катехоламины → возбуждение β-адренорецепторов миокарда → усиление работы сердца.
* Пермиссивное действие глюкокортикоидов на эффект катехоламинов.

Осложнением резкого повышения АД (гипертонический криз) может быть мозговой инсульт, чаще всего геморрагический (кровоизлияние в мозг). Способствующим фактором в данном случае является нарушение состоятельности стенок мозговых сосудов вследствие катаболического действия глюкокортикоидов.

**Кахексия (исхудание)** обусловлена катаболическими эффектами всех гормонов стресс-реакции (катехоламины, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны).

**Сахарный диабет**. *Стойкая гипергликемия* при стрессе возникает вследствие активного распада гликогена и торможения синтеза гликогена под влиянием катехоламинов, а также глюконеогенеза, пермиссивного действия на эффекты катехоламинов и ↓ проницаемости клеточных мембран для глюкозы под влиянием глюкокортикоидов.

Кроме того, нарушается синтез инсулина в поджелудочной железе (нарушение питания железы из-за спазма сосудов, содержащих α-адренорецепторы + торможение синтеза белка-инсулина под влиянием глюкокортикоидов).

**Иммунодефициты** возникают в основном вследствие эффектов глюкокортикоидов (торможение синтеза белков-антител, угнетение фагоцитозак).

**Опухоли** как болезнь адаптации преимущественно являются следствием снижения иммунного надзора (глюкокортикоиды).

**Импотенция и гипоганадизм** при дистрессе формируется по принципу обратной связи. Избыток АКТГ, как говорилось выше, вызывает усиление продукции андрогенов сетчатой зоной коры надпочечников. Увеличение концентрации андрогенов (неважно какого происхождения, яички или кора надпочечников) тормозит выработку гонадолиберинов гипоталамуса и гонадотропных гормонов гипофиза (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего). ФСГ у мужчин стимулирует созревание сперматозоидов, а ЛГ – дифференциацию интерстициальной ткани яичек и выработку яичками андрогенов (последние отвечают за половое поведение, увеличение полового члена и яичек). Длительное отсутствие стимуляции яичек со стороны ЛГ приводит к гипотрофии или даже атрофии этих желез.

**Гипертиреоз** является следствием повышенной продукции тиреотропного гормона и стимуляции им выработки тиреоидных гормонов в щитовидной железе.

Ятрогенные осложнения вследствие использования аналогов стресс-реализующих гормонов

* 1. Применение ***аналогов адреналина*** может вызвать осложнения, связанных со значительным подъемом артериального давления (инсульты, инфаркты миокарда), нарушением работы сердца (аритмии), кишечника (атонии), изменением работы печени (гипергликемии), жировой ткани (исхудание, атеросклероз).
  2. Катаболическое действие ***глюкокортикоидов*** при неразумном применении может обернуться ятрогенным сахарным диабетом (нарушение синтеза белка – инсулина), язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (нарушение регенераторной способности эпителия слизистой, снижение синтеза секреторных иммуноглобулинов, слизи - буфера). Нередко и глюкокортикоидное (стероидное) ***ожирение***.
  3. Опасностью чревато также резкое прекращение глюкокортикоидной терапии - уже упомянутый выше "синдром отмены".
  4. Необоснованное применение анаболических стероидных препаратов (***аналогов тестостерона***) для ускоренной адаптации к повышенной физической нагрузке опасно возникновением по механизму обратной связи гипогонадизма (за счет снижения синтеза гонадолиберинов и гонадотропных гормонов гипофиза).

Учитывая частоту стрессов и отрицательные последствия дистресса, актуальны группы препаратов противоположного действия, ***ограничивающие степень выраженности реакций при общем адаптационном синдроме***:

1. Препараты, угнетающие по аналогии со стресс-лимитирующими системами высшие отделы ЦНС:

* фармакологические аналоги ГАМК,
* фармакологические аналоги энкефалинов и эндорфинов.

1. Снижающие эффекты стресс-реализующих гормонов на периферии:

* блокаторы адренорецепторов,
* антитиреоидные средства.