



*90-летию
Тулского государственного универси-
тета
посвящается*



Хадарцев А.А., Токарев А.Р.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

*(механизмы развития, диагностика
и коррекция проявлений)*

монография

Тула, 2020

УДК 616-092

Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Профессиональный стресс (механизмы развития, диагностика и коррекция проявлений): монография. Тула: Издательство ТулГУ, 2020. 192 с.

ISBN 978-5-7679-4587-0

Рецензент

д.м.н., профессор Агасаров Л.Г.

Монография посвящена исследованиям различных вариантов профессионального стресса. В 1 главе рассмотрена проблема профессионального стресса, соматоформных и психосоматических расстройств. Дана характеристика физиологических механизмов этих расстройств. Охарактеризованы различные виды профессионального стресса: у преподавателей (высшей школы, детских дошкольных учреждений, средней школы, представлены возможности предупреждения такого стресса). Описан профессиональный стресс у врачей, водителей автотранспорта, спортсменов (охарактеризованы профессиональные риски в организации спортивных мероприятий, в т.ч. с позиций спортивной медицины). Во 2 главе приведены механизмы развития острого и хронического стресса, нейрогуморальной, иммунной реакции, изменений центральной и периферической гемодинамики, транспорта и доставки кислорода, обмена веществ и энергии. Дано понятие аллостаза, описаны стрессассоциированные изменения церебрального кровотока, гендерных различий реакции на стресс вегетативного статуса и гемодинамики, в том числе у лиц с ожирением. Определена роль стресслимитирующих систем в поддержании аллостаза, гомеостаза и энантиостаза. В 3 главе установлены возможности коррекции профессионального стресса через активацию стресслимитирующих систем. Охарактеризован метод транскраниальной электростимуляции, как способа такой активации. Даны общие представления о методе, его обоснование. Представлен способ потенцирования этого метода электрофорезом серотонина. Приведены результаты практического использования этих методов при профессиональном стрессе, описаны необходимые психофункциональные и инструментальные способы оценки эффективности коррекции его проявлений.

Монография рассчитана на врачей, педагогов и научных работников различных специальностей, в том числе специалистов медицины труда, реабилитологов, спортивных врачей, физиотерапевтов, а также студентов старших курсов медицинских вузов.

© Хадарцев А.А., Токарев А.Р., 2020

© Издательство ТулГУ, 2020

ВВЕДЕНИЕ

Одной из разновидностей экзогенного стресса является *профессиональный стресс* (ПС), ущерб от которого может составлять 1–3,5% от *валового внутреннего продукта* (ВВП) стран. В генез ПС важное место занимает психоэмоциональный компонент, являющийся фактором риска развития социально-значимых заболеваний. В настоящее время изучение стресса является актуальной задачей государственной политики Российской Федерации и зарубежных стран. Американские и европейские рекомендации признают необходимость проведения большой работы по изучению механизмов стресса на организм, выявлению эффективных методов лечения, чтобы уменьшить их влияние на заболеваемость и смертность [242]. *Всемирная организация здравоохранения ВОЗ – (World Health Organization 2007)*, отмечает роль негативного воздействия профессионального стресса на работников в виде проблем со здоровьем, низкой мотивацией и снижением безопасности труда, как следствие – значительными издержками для работодателей Установлена связь ПС с различными социально-значимыми заболеваниями, психосоматическими заболеваниями, с *функциональным состоянием организма* (ФСО) [133].

Ведущие патогенетические механизмы развития ПС и психосоматических расстройств сопряжены с ухудшением функционального состояния человека и последующим снижением производительности труда, развитием заболеваний. Установлено, что развитие ПС связано с повышенной продукцией центральных (адренокортикотропин) и периферических (кортизол) стрессорных гормонов. При этом симптоматика стресса носит этапный характер. Аллостатическая нагрузка, как результат избыточной реакции на стресс, ведущий к преждевременному изнашиванию организма, наступает при воздействии сильного или длительного стресса, или при снижении способности организма преодолевать стресс. При этом ухудшается мозговой кровоток, чему предшествует эндотелиальная дисфункция, снижается секреция вазодилататоров, участвующих в активации глутаматергических и серотонинергических интернейронов [105]. Меха-

низм связан с ухудшением нервно-сосудистых связей, что приводит к нарушению адекватной регуляции микроциркуляции мозга в условиях нейрональной активности. Механизмы борьбы со стрессом включают в себя центральные, относительно медленные ГАМК-ергические, серотонинергические и опиоидергические факторы [122]. Патогенетические способы немедикаментозного неинвазивного воздействия на механизмы борьбы со стрессом до конца не изучены.

Жителей разных стран привлекают возможности лечения методами, исключая использование химических препаратов или оперативного вмешательства. Около 80% жителей Европейских стран с доверием относятся к ним, а 60% всех пациентов, посещающих врачей общей практики, высказываются за применение неконвенциональных методов лечения (фитотерапия, применение биопрепаратов, гомеопатии), использующих принципы саногенеза [197].

В настоящее время все больше возрастает интерес к разработке профилактических, нелекарственных мероприятий, направленных на коррекцию профессионального стресса. Известно о наличии мер профилактики ПС, в частности, пребывание в комнатах психологической разгрузки, аутогенная тренировка, а также электровоздействие – центральная электроанальгезия.

Патогенетически обоснованным эффективным воздействием на механизмы борьбы со стрессом является *транскраниальная электростимуляция (ТЭС)*. ТЭС – электрическое воздействие на мозг через покровы черепа. Механизм действия связан с неинвазивной избирательной активацией защитных (эндорфинергических и серотонинергических) механизмов головного мозга. При действии импульсного тока на эндорфинергические структуры головного мозга происходит стимуляция выработки β -эндорфина, который является стресс-лимитирующим агентом, уменьшающим активность *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГН)* и снижающим активность *кататоксических программ адаптации (КПА)*, стимулирующим *синтоксические программы адаптации (СПА)*. Известны работы, доказывающие эффективность ТЭС в лечении стресса [10].

Саногенетическое действие ТЭС при ПС состоит в активации системы ауторегуляции мозгового кровотока и проявляется в нормализации тонуса церебральных сосудов, оптимизации мозговой нейродинамики и стабилизации артериального давления. А также в нормализации психофизиологического статуса – в антистрессорном действии, снятии утомления, в частности, при синдроме хронической усталости, устранении признаков депрессии, повышении нейропсихической устойчивости. Известен синергизм и взаимное потенцирование эффектов опиоидергической и серотонинергической систем [205, 207].

Потенцирование эффектов ТЭС вызывается препаратами, увеличивающими количество *серотонина (5-НТ)* в ЦНС [99]. Однако, применение антидепрессантов ограничено из-за наличия побочных эффектов. *Серотонина адипинат (СА)*, при внутривенном введении, не проникает через *гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)*, а с помощью электрофореза способен преодолеть его в ионной форме. Известно о применении *трансцеребрального электрофореза (ТЭ)* СА больным с бронхиальной астмой [28] и больным с рассеянным склерозом.

Остается неизученным вопрос потенцирования антистрессорных эффектов ТЭС путем ее совместного использования с ТЭСА. С помощью предложенного воздействия реализуется периферический эффект *5-НТ* в виде расширения сосудов головного мозга и центральный – в виде усиления активации серотонинергической и опиоидергической системы, учитывая проникающие действие электрофореза СА через ГЭБ.

Глава 1

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

ПС определяется как напряженное состояние работника, возникающее при воздействии эмоционально-отрицательных и экстремальных факторов, связанное с выполняемой профессиональной деятельностью. ПС является фактором риска развития социально-значимых заболеваний [197]. *Международная организация труда* (МОТ) считает, что ПС является самой важной угрозой для здоровья работников.

Жителей разных стран привлекают возможности лечения методами, исключая использование химических препаратов или оперативного вмешательства. Около 80% жителей Европейских стран с доверием относятся к ним, а 60% всех пациентов, посещающих врачей общей практики, высказываются за применение неконвенциональных методов лечения (фитотерапии, применения биопрепаратов, гомеопатии), использующих принципы саногенеза.

Развитие ПС зависит от ФСО, психосоматических заболеваний, производительности труда, развития соматических заболеваний. Существует необходимость в системе мер профилактики функциональных нарушений. В настоящее время все больше возрастает интерес к разработке профилактических, нелекарственных мероприятий, направленных на коррекцию ПС. Известно о наличии таких мер профилактики ПС, как пребывание в комнатах психологической разгрузки, галокамерах, аутогенная тренировка, а также электровоздействие – центральная электроанальгезия [326].

Однако в методических рекомендациях по предупреждению развития стрессового состояния работников при различных видах профессиональной деятельности не отражены методы, стимулирующие собственные антистрессорные возможности организма.

1. Проблема профессионального стресса и психосоматических расстройств в современном мире

Профзаболевания наносят демографический и экономический ущерб государству. По данным МОТ несчастные случаи на производстве и профессиональная заболеваемость влекут за собой ощутимые социально-экономические издержки – до 2 миллионов смертельных исходов, до 4% потери ВВП в индустриально развитых странах, а в развивающихся странах – до 10% ВВП. Рассчитаны усредненные показатели в мире, указывающие на значительные убытки государства из-за неблагоприятных и опасных условий труда на предприятиях.

Кроме прямых потерь в связи со снижением производительности труда и выплатой компенсаций, есть и косвенные затраты – ранний уход на пенсию, прогулы, снижение эффективности труда, снижение доходов семьи. К негативным последствиям ухудшения здоровья сотрудников на производстве можно отнести также: нерациональное использование дорогостоящего оборудования (простой), отсутствие работников на рабочем месте, стрессогенная обстановка в коллективе. Результатом экономических потерь является снижение производительности труда в результате потери квалифицированных кадров, рост затрат на обучение, доплаты за профессиональный риск (вредные и тяжелые условия труда), более высокие страховые взносы. Временная утрата трудоспособности наносит ущерб не только государству (расходы на лечение и выплаты по социальному страхованию), но и самим предприятиям (снижение производительности) [74].

В 2018 году концепцией Всемирного дня охраны труда определена как «Профилактика профессиональных заболеваний». Это обусловлено тем, что, несмотря на совершенствование технологического процесса, главной причиной смертности, связанной с производственной деятельностью, являются профессиональные заболевания. МОТ сообщает о том, что смерть от профессиональных заболеваний составляет 2,02 млн. ежегодно (5500 смертей в день), причем всего лишь 321 тыс. происходит вследствие несчастных случаев. По данным

ВОЗ, низкая мотивация и снижение безопасности труда обуславливают проблемы со здоровьем у работников, и, как следствие – значительные издержки для работодателей связанные с негативным воздействием ПС (*World Health Organization, 2007*). Американские и европейские рекомендации признают необходимость проведения большой работы по изучению влияния механизмов стресса на организм, выявлению эффективных методов лечения для уменьшения их влияния на заболеваемость и смертность. Американская психологическая ассоциация представила доказательства того, что 20% американцев сообщают о чрезвычайном стрессе, а 80% констатируют, что их уровень стресса увеличился за последний год. Около 60% респондентов-американцев отметили, что в течении 5 лет пытались бороться со стрессом и только 7% – сообщили об успешном снижении стресса. По данным исследователей изучение влияния психологического стресса на организм является перспективным направлением в профилактике *сердечнососудистых заболеваний (ССЗ)* [258].

Исследование «случай-контроль» объединило результаты исследований в 52 странах, при этом была установлена сильная связь инфаркта миокарда с наличием бытового и социального стресса, а также с большим количеством стрессовых жизненных событий. Среди факторов риска инфаркта миокарда психосоциальный стресс был по частоте возникновения на одном и том же уровне с влиянием традиционных факторов риска ССЗ, таких как курение, ожирение и диабет [333].

Российская Федерация поддерживает инициативу МОТ по охране труда «Глобальный пакт о рабочих местах» и решение 60 сессии ВОЗ, в которой предложена концепция развития новых и традиционных форм труда с участием современных здоровьесберегающих технологий. Основным направлением социально-экономической и демографической политики Российской Федерации является сохранение и укрепление здоровья населения трудоспособного возраста. Постановлением Правительства РФ в 2019 году утверждена подпрограмма «Безопасный труд» сроком реализации 2018-2024 годы, целью которой являет-

ся создание условий для формирования культуры безопасного труда и разработка мер, направленных на здоровьесбережение трудоспособного населения.

Развитию психического напряжения и снижению резервов организма работников операторско-диспетчерских и инженерно-технических профессий способствуют современные особенности труда, характеризующиеся возрастанием информационных нагрузок, необходимостью принятия решения в условиях дефицита времени. Такое напряжение является фактором риска снижения функциональных резервов организма с последующим развитием ССЗ, метаболических нарушений, неврозов и тревожных состояний, психосоматических заболеваний.

Выявляемость *психосоматических расстройств* (ПР) в РФ – ниже, чем в других странах. По данным МЗ РФ за 2013 год – из общей численности населения зарегистрировано 0,3% больных невротическими и соматоформными расстройствами, к примеру, в США – 18,1%. По результатам масштабных эпидемиологических исследований, полученных в разных странах мира за 1980-2013 гг., установлено, что распространенность тревожных расстройств за год составляет 6,7% населения, а среди пациентов, обратившихся за первичной медико-санитарной помощью, этот показатель составляет от 20% до 40-49% [239]. Существуют данные связи ПР и функционального статуса. Обязательным симптомом для диагностики *соматоформных расстройств* (СР) является наличие *медицинских необъяснимых физических симптомов*, в англоязычной литературе – *medically unexplained symptoms (MUPS)*. *MUPS* – являются физическими симптомами, которые нельзя объяснить с медицинской точки зрения после полноценного обследования. До одной трети всех людей с симптомами болезни имеют *MUPS*, приводящие к функциональным нарушениям, психологическому стрессу, снижению качества жизни и снижению приверженности к лечению. Психосоматические и соматоформные расстройства ведут к снижению трудоспособности, более частым визитам к врачу и значительным экономическим потерям [280].

Каждый человек имеет разную скорость восстановительных процессов, индивидуальные особенности адаптации функциональных систем, что обуславливает проблему раннего выявления дисбаланса ФСО, интерпретация его причин у каждого сотрудника, то есть его персонализация. Данная проблема может быть решена с помощью современных компьютерных систем, позволяющих проводить экспресс-диагностику ФСО. Используются интегральные показатели регулирующих систем, наблюдение за динамикой воздействия вредных факторов, вовремя проводятся реабилитационные мероприятия [315]. *Инженерно-технические работники* (ИТР) также подвержены стрессу. Установлено, что интенсивная и продолжительная работа может приводить к негативным изменениям психофизиологического состояния, вегетативной нервной системы, профессиональному стрессу.

У лиц разного возраста психосоматические изменения и механизмы адапционных реакций зависят от темперамента. Так, лица с высоким индексом поведенческих проявлений имеют исходно метаболические нарушения и более высокий индекс напряжения регуляторных систем, и данные индивиды находятся в группе риска. Данные изменения снижают эффективность восстановительных способностей организма. А лица с темпераментом, характеризующимся низкой поведенческой активностью, имеют наибольшие резервные возможности.

ПР имеют функционально-органическую основу, доступны компенсации, но не полному обратному развитию. Примером являются – нейроциркуляторная дистония, начальные этапы гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии, повторяющиеся аллергические реакции и др.

Механизм развития этих заболеваний связан с нарушениями нейродинамики в лимбической и диэнцефальной системе. Система обеспечивает интерпретацию эмоционального реагирования, включающую активацию коры больших полушарий, уровень функциональной активности, окраску эмоций и память, а также интерорецепцию. По данным многочисленных исследований доказана

связь между эмоциями, состоянием функциональных систем организма, функцией иммунной системы и хроническими, инфекционными и онкологическими заболеваниями. Одновременно имеют место нарушения в нейроэндокринных системах, обеспечивающих общие адаптационные реакции. Патологическая активация диэнцефальных и гипоталамических структур ведет к нарушениям интерорецепции, вегетативной и эндокринной регуляции с развитием СР и ПР.

В настоящее время дано определение СР, как «группы расстройств, характеризующихся постоянными жалобами пациента на нарушение своего состояния, напоминающее соматическое заболевание; при этом не обнаруживают какого-либо патологического процесса, объясняющего их возникновение». Расстройства не связаны с употреблением психоактивных веществ и с психическими заболеваниями. Психосоматическое заболевание диагностируется, если у пациента есть жалобы, но данные истории болезни, соматического обследования и лабораторных анализов не могут объяснить причину и выраженность жалоб. В отличие от симуляции, симптомы не придумываются намеренно. Наблюдается прямая связь с конфликтной или стрессовой ситуацией, но пациенты даже с наличием депрессии и тревоги отвергают психологический генез симптоматики [273].

Наличие *MUPS* является обязательным симптомом для диагностики соматоформных расстройств. Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (*DSM, APA 2000*) и *Международная классификация болезней* (МКБ) описывают четыре соматоформных диагностических категории, которые включают *MUPS* в качестве основного признака. Это расстройство соматизации, стойкое соматоформное болевое расстройство, недифференцированное соматоформное расстройство и неуточненное соматоформное расстройство. МКБ также описывает пятую категорию: соматоформное расстройство автономной дисфункции. Все эти нарушения устанавливаются с помощью проверенного психиатрического диагностического интервью. Лечение *MUPS* описано в литературе, например, в исследованиях при проведении первичной медицинской помощи. Оценка присутствия *MUPS* обычно основывается на

комбинации подтвержденной шкалы соматических симптомов, продолжительности симптомов и клинического суждения врача. Соматоформные расстройства и MUPS могут приводить к функциональным нарушениям, психологическому стрессу, снижению качества жизни и приверженности к лечению [342].

При выполнении исследований психосоматики принято руководствоваться 12 психосоматическими синдромами – *Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research*: тревога здоровья, танатофобия, фобия заболевания, отрицание болезни, соматизация, вторичные функциональные соматические синдромы при психических расстройствах, юбилейная реакция, деморализация, раздраженное настроение, поведение типа *A* и алекситимия.

Для диагностики ПР и MUPS применяется тестирование по *Гиссенскому опроснику психосоматических жалоб* (ГО), учитывая влияние стресса на развитие ПР и MUPS используют госпитальная шкала тревоги и депрессии (*HADS*), опросник САН (самочувствие, активность, настроение) [275], тестирование по методике Спилбергера-Ханина, шкала психологического стресса, самооценка уровня стресса по Ридеру и опросник профессионального стресса – *Work Stress Questionnaire*. Существуют убедительные доказательства связи функционального статуса с ПР. Для объективизации результатов исследования необходимо проводить функциональное исследование организма. Безнагрузочная неинвазивная диагностика возможна с помощью современных аппаратно-программных комплексов. В настоящее время в медицине создаются диагностические системы, в которых реализован принцип интегральной оценки состояния здоровья и персонализированного лечения. Аппаратно-программные комплексы объективизируют данные исследований, применяются для выявления ПР и в контроле эффективности лечебных мероприятий.

Разработаны различные психологические, фармакологические и физические методы лечения соматоформных расстройств и MUPS.

Самым распространенным методом лечения является когнитивная поведенческая терапия. Однако, в повседневной практике значительная часть пациентов сотрудников, имеющих MUPS, возможно, не захочет принимать психологи-

ческие методы лечения ввиду опасения отсутствия конфиденциальности. Из физических методов используются методы регулярные физические нагрузки, аэробные упражнения, тренировка физической активности. Их влияние направлено на коррекцию стресса, улучшению ФСО. Перспективным является использование физиотерапевтических методов лечения психосоматических расстройств, однако их применение изучено недостаточно. Разрабатываются реабилитационные мероприятия в лечении ПР [247]. Имеются данные о применении транскраниальной электростимуляции в лечении ПР.

2. Физиологические механизмы соматоформных расстройств

2.1. Соматоформные расстройства

В последние годы прослеживается тенденция к увеличению числа обращений пациентов с психическими расстройствами к врачам различных терапевтических специальностей [111]. Это сопряжено с увеличением количества стрессогенных ситуаций, обуславливающих соматоформные расстройства. Причина – в росте психоэмоциональных нагрузок (угрозы террористической опасности, техногенных катастроф, стрессы производственного и иного генеза) [46, 177].

Однако, врачи общей практики недостаточно осведомлены об особенностях возникновения и клинического течения соматоформных и соматизированных расстройств, что приводит к гипердиагностике соматической патологии и неадекватной терапии. Отмечается, что частота таких расстройств составляет 0,1-0,5% от всего населения, наблюдаясь преимущественно у женщин. К соматоформным расстройствам относят: соматизированные расстройства, недифференцированные соматоформные расстройства, ипохондрическое расстройство, дыхательной системы (психогенные формы кашля и одышки), урогенной системы (психогенная дизурия), других органов и систем, хроническое соматоформное болевое расстройство. Выделяется также соматоформная вегетативная дисфункция, в которой различают – дисфункцию сердца и сердечно-сосудистой

системы, невроз сердца, синдром да Коста, нейроциркуляторную дистонию. В желудочно-кишечном тракте – невроз желудка, психогенную аэрофагию, икоту, диспепсию, пилороспазм, психогенный метеоризм, синдром раздраженного кишечника, синдром газовой диареи [25, 40, 95, 120].

Депрессия, тревожность и соматоформные расстройства, по мнению Всемирной организации здравоохранения стали одной из ведущих причин потери трудоспособности населения, причем этой патологии подвержены молодежь, женщины фертильного возраста и пожилые люди [281]. В исследованиях ученых Саратовского государственного медицинского университета, Винницкого национального медицинского университета (Украина) отмечена значимая распространенность депрессии у студентов, избравших профессию врача. Сотрудниками Государственного медицинского университета г. Семей (бывший Семипалатинск, Казахстан) было анкетировано 360 иностранных студентов с помощью опросника *Patient Health Questionnaire (PHQ-SADS)*, степень тяжести оценивалась в баллах. Уровень распространенности соматоформных расстройств составил 8,6% «средней» и 2,5% «выраженной» тяжести. Опрос с помощью инструмента *PHQ-9* показал распространенность депрессии у 11% студентов [32, 63].

Установлены особенности телесности пациентов с расстройствами невротического спектра, изучен телесный опыт в структуре социальной фрустрированности, при соматоформных расстройствах. Изучен телесный опыт у 24 женщин в возрасте 35-50 лет с соматоформными расстройствами. У них зарегистрированы соматизированные расстройства (с преобладанием сердечно-сосудистой симптоматики) и соматоформная вегетативная дисфункция. Все женщины характеризовались повышенным вниманием к телесным ощущениям и склонностью к их интерпретации, как признаков патологии [33, 35, 36, 227].

Постоянно изучаются значимость соматоформных расстройств в клинической практике, разработан алгоритм их выявления врачами общесоматической практики, изучается качество их лечения, ведется дифференциация с психосо-

матическими заболеваниями, определяется частота их обращения за психиатрической помощью [53, 96, 101, 125, 126, 129, 155, 226].

Проводятся исследования гендерных особенностей заболеваемости соматоформными расстройствами, а также особенностей развития симптоматики у детей и подростков, а также в пожилом возрасте [3, 68, 69, 86, 87, 91, 130, 144, 145, 161].

Социально значимы в плане последних конфликтных ситуаций, возникающих между населением и сотрудниками полиции, в которых немаловажную роль играют соматоформные расстройства – их предметно-ориентированное изучение. Проведены исследования комплаенса сотрудников полиции с точки зрения враждебности, особенностей невротизации полицейских, их компенсаторно-приспособительных механизмов, адаптации к трудной жизненной ситуации [19-21, 34].

Определено влияние внутриличностных конфликтов на качество жизни пациентов с соматоформными расстройствами [191]. Изучены особенности течения заболевания у пациентов в общесоматических и психиатрических клиниках [195].

Изучалось качество жизни больных с соматоформными расстройствами у лиц, работающих в атомной промышленности, других индустриальных предприятиях [66, 162, 306]. Определены принципы диагностики и лечения болевого синдрома при соматоформных расстройствах [9, 123, 158, 185]. Проведена сравнительная оценка психологического состояния пациентов при поступлении и выписке из психиатрического стационара [127, 128].

Описаны способы лечения соматоформных расстройств рефлексотерапией, сульпиридом, лавандовым маслом и др. [2, 112, 121].

2.2. Физиологические механизмы соматоформных расстройств

Напряжение на рабочих местах, сложные взаимоотношения в быту, финансовые неурядицы, волнение при публичных выступлениях, в семейных спорах,

необходимость соблюдать общественные приличия – являются проявлением *неспецифической реакции организма на любое предъявляемое к нему требование*, которую Г. Селье обозначил, как *стресс*. Под *стрессом* следует понимать научную концепцию, объясняющую взаимодействие организма с окружающей средой. Природа стресса рассматривается, как сложное биологическое явление, включающее комплекс знаний об устройстве и функционировании живых систем (от простейших одноклеточных до высших многоклеточных организмов), позволяющий понять основы жизнедеятельности организмов вплоть до молекулярного уровня. Изучается стратегия поведения этих сложных (*complexity*) систем, или *систем третьего типа* в условиях окружающей среды [55, 122].

Стремление организма к постоянству внутренней среды (*гомеостазу*) обеспечивается механизмами контроля и сохранения стабильности, физических, физико-химических и химических параметров, а также оптимальных концентраций веществ, вовлеченных в метаболизм живых систем. Эти механизмы обеспечивают точность, эффективность, надежную защиту от влияния экстремальных факторов внешней и внутренней среды организма. При интенсивном и длительном действии этих факторов вся иерархическая система механизмов сохранения *гомеостаза* активизируется, переходя в форсированный режим работы, в состояние *энантиостаза*, которое длится до тех пор, пока не будут ликвидированы нарушения, вызвавшие это напряжение, и система не возвратится в состояние динамического равновесия. Когда даже крайнее напряжение регуляторных приспособительных механизмов не обеспечивает поддержание *гомеостаза* за счет *гипоталамо-гипофизарно-половой системы*, – организм погибает. Каждый из действующих на организм факторов среды вызывает соответственно своей природе ответную специфическую реакцию, адекватную количеству и силе раздражителя, но в любой такой реакции обязательно присутствует и *неспецифический компонент*, характеризующий состояние напряжения как таковое, степень активации механизмов поддержания *энантиостаза* [210].

Этот *неспецифический компонент* физиологических и патологических реакций в настоящее время обозначается термином «*стресс*». В начале XX столетия

У. Кэннон описал реакцию «*чрезвычайной адаптации*», которую назвал ответом «*борьбы или бегства*». Это определенный набор физиологических реакций (*адаптивный стресс-ответ*), которые являются по сути одними и теми же, независимо от природы стрессового фактора. В ответ на действие жары, холода, травм, переутомление, испуг – организм реагирует одним и тем же *стрессорным ответом*, приспособляясь к ситуации.

Чрезмерный *стрессорный ответ* способен вызывать серьезные повреждения в организме, приводя к соматоформным или психосоматическим заболеваниям, болезням внутренних органов [30, 58]. Незначительной силы, или действующий кратковременно физический *стресс* может быть полезным. Не вызывая заметных повреждений организма, он стимулирует механизмы адаптации и позволяет противостоять стрессорным проявлениям в будущем. Таким умеренным, периодически воздействующим *стрессором*, улучшающим адаптивные возможности человека, является физическая нагрузка. Польза физических упражнений известна и связана с улучшением функции сердечно-сосудистой системы, снижением уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, повышением липопротеинов высокой плотности, снижением кровяного давления, улучшением физической и психологической работоспособности.

Механизм антистрессорного действия физических нагрузок включает – кратковременное увеличение свободных радикалов во время физических упражнений, стимуляцию повышения активности собственных антиоксидантных систем организма. Повышается чувствительность тканей к инсулину, улучшается метаболизм углеводов и жиров, стимулируется продукция гормона роста, противодействующего стрессу и старению. Уменьшается интенсивность реакции «*борьбы и бегства*» в ответ на психологический стрессор, улучшается эффективность системы обратных связей между гипоталамусом и периферическими эндокринными железами, растет эффективность систем, ограничивающих *стресс-ответ* организма, в частности – репродуктивной системы [199].

Исторически при формировании механизмов стресс-реакции, энергичное физическое действие было обычным ответом на эмоциональные стрессогенные

факторы. Физическая активность также играет роль механизма обратной связи, ограничивающей интенсивность стресс-ответа, с эффектом успокоения и расслабления. У современных людей эмоциональный стресс обычно не ведет к физическим выпадом или борьбе, поэтому стресс-ответ оказывается более интенсивным и длительным, чем это необходимо.

По этой причине физические упражнения особенно полезны в психологическом отношении, когда вероятность стрессов высока. Чрезмерные физические упражнения, особенно без достаточного отдыха и адекватного питания, могут сами стать серьезным стрессогенным фактором, истощающим функциональные резервы, привести к перегрузке сердечно-сосудистой системы и к истощению. Любая программа физических упражнений высокой интенсивности должна быть сопряжена с полноценным пищевым рационом, с достаточным количеством калорий и белка. Необходимо достаточное количество антиоксидантов для нейтрализации возрастающего уровня свободных радикалов.

Если умеренный периодический и кратковременный *физический стресс* часто полезен, то *эмоциональный стресс* – наоборот, хотя общая картина *стресс-ответа* подобна в обоих случаях. Кратковременное эмоциональное напряжение, семейные ссоры, высокое напряжение на работе – могут вызывать хронический стресс, ведущий к ускоренному старению и болезням. Хотя сигналы для запуска стресс-реакции поступают по разным каналам (через рецепторный аппарат, различные уровни нервной системы, изменения во внутренней среде организма), – центром, где они сходятся и формируется сложный координированный ответ организма, является ЦНС. Первым этапом стресс-реакции является *активация симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы*. Эти отделы воздействуют на внутренние органы через быстродействующие нервные механизмы и служат эффективными стимуляторами стресс-реакции. После того как в неокортексе и лимбической системе произошла интерпретация стимула как «угрожающего», нервный импульс исходит к *заднему* (при симпатической активации) и к *переднему* (при парасимпатической активации) *отделам гипоталамуса*. От задних областей гипоталаму-

са симпатические пути спускаются через грудной и поясничный отделы спинного мозга и, пройдя цепочку симпатических ганглиев, иннервируют соответствующие органы. Роль *нейротрансммиттера* в этом случае играет *норадреналин*. Парасимпатические пути спускаются от переднего гипоталамуса через черепной и крестцовый отделы спинного мозга к органам-мишеням. Здесь, при постганглионарной передаче нервного импульса используется ацетилхолин [134, 196].

Важнейшие эффекты активации автономной нервной системы на органы-мишени при стрессе проявляются очень быстро и не носят потенциально длительный характер. Это связано с ограниченной способностью пара- и симпатических нервных окончаний осуществлять постоянный выброс медиаторов в условиях сильного и длительного раздражения.

Для поддержания высокого уровня стресс-реакции в течение более длительного времени должна быть активирована дополнительная психофизиологическая ось этой реакции, то есть ось «борьбы и бегства».

Нейроэндокринные механизмы реализуются благодаря участию автономной нервной системы и мозгового слоя надпочечников. Включение этой реакции в ответ на воспринятую угрозу мобилизует ресурсы организма и подготавливает нервную и мышечную системы к действию, что позволяет организму бороться с угрозой, либо бежать от нее. Реакция возникает в миндалевидном теле лимбической системы.

Далее нисходящий поток нервных импульсов поступает к латеральной и задней гипоталамической областям. Затем возбуждение распространяется через грудной отдел спинного мозга, в чревной ганглий, иннервируя мозговой слой надпочечников. Стимуляция этого слоя приводит к выделению адреналина и норадреналина в систему кровообращения. Действие катехоламинов мозгового слоя надпочечников гораздо продолжительнее влияния составляющих автономной нервной системы. Активация эндокринных механизмов обеспечивает участие и увеличивает время стрессовой реакции. Существуют четыре основных эндокринных составляющих, с которыми связана стресс-реакция человека:

адрено-кортикальная, соматотропная и тиреотропная, активирующиеся в результате более интенсивной стимуляции и определяющие самые продолжительные фазы стрессовой реакции [175].

Адрено-кортикальная составляющая. Возбуждающий стимул, поступая в срединный бугор гипоталамуса, активирует его нейросекреторные клетки, которые выделяют *кортиколиберин* в гипоталамогипофизарную воротную систему. *Кортиколиберин* проходит через область воронки к клеткам передней доли гипофиза, базофильные клетки которого чувствительны к присутствию кортиколиберина, и под его влиянием выделяют *кортикотропин* в систему кровообращения, через которую он и поступает в кору надпочечников.

Кортикотропин инициирует в клетках пучкового слоя коры надпочечников выделение *кортизола и кортикостерона*, а также минералокортикоидов (*альдостерона и дезоксикортикостерона*) клубочковой зоной коры надпочечников. Эти гормоны регулируют уровень электролитов и артериального давления, влияя на объем крови через процессы первичной реабсорбции натрия. Чрезмерная секреция минералокортикоидов вызывает у человека развитие *гиперальдостеронизма* с повышением артериального давления и развитием некрозов миокарда. *Соматотропная составляющая.* Возбуждающий импульс поступает от комплекса перегородка-гиппокамп в гипоталамус и стимулирует выделение *соматолиберина*, который через воротную гипоталамо-гипофизарную систему поступает в аденогипофиз и стимулирует выделение *соматотропина* в систему кровообращения. *Соматотропин* выделяется у человека в ответ на психосоциальные раздражители и стимулирует выделение минералокортикоидов. *Соматотропин* повышает резистентность тканей к инсулину, ускоряет мобилизацию накопленных жиров, что приводит к повышению уровня жирных кислот и глюкозы в крови – энергоносителей, необходимых для развития стресс-реакции.

Тиреотропная составляющая связана с комплексом перегородка-гиппокамп и срединным бугром гипоталамуса. По тому же пути, что и другие регуляторные гормоны, *тиреолиберин* поступает в переднюю долю гипофиза обеспечивая выделение *тиреотропина*, стимулирующего щитовидную железу, с выде-

лением в кровь *тироксина* и *трийодтиронина*. Экстремальные физические воздействия и психосоциальные стимулы приводят к повышению тиреоидной активности: активации общего метаболизма, частоты сердечных сокращений, мощности сокращений сердечной мышцы, сопротивления периферических сосудов (повышение артериального давления), а также чувствительности некоторых тканей к катехоламинам.

Гонадотропная составляющая. Катехоламинами активируются *кататоксические программы адаптации (КПА)* и *ацетилхолином-синтоксические программы адаптации (СПА)*, приводящие к выделению *фертильных факторов*, препятствующих действию стрессовых реакций (α_2 -микроглобулина фертильности, трофобластического- β_1 -гликопротеида и др.). Экстремальные и психосоциальные стимулы приводят к активации КПА, сдерживая СПА. При отсутствии сдерживающего фактора *гонадотропной составляющей* стресс становится чрезмерным и может привести к гибели организма.

При интенсивном и длительном воздействии на организм стрессогенного фактора наибольшую нагрузку по защите несут эндокринная и адренокортикальная составляющая. Г. Селье разработал концепцию, раскрывающую роль этих составляющих при хроническом стрессе, получившую название «*Общего адаптационного синдрома*» (ОАС) – *Selye*, 1961, согласно которой стресс-реакции организма, возникающие в физиологических условиях и при разнообразной патологии – отличаются. Все «*стрессоры*», вызывают характерную морфологическую картину, получившую в научной литературе название «*триады Селье*»: гипертрофия коры надпочечников при незначительном количестве липидных секреторных гранул; инволюция тимуса, селезенки, лимфатических узлов и других лимфатических структур; возникновение глубоких кровоточащих язв в желудке и 12-перстной кишке. В зависимости от силы и длительности неспецифического воздействия *стрессоров* эти изменения варьировали от незначительных до ярко выраженных. Концептуальное разграничение специфических и неспецифических эффектов любого *стрессора* была важной

ступенью в научном анализе стресса, его физиологических и биохимических механизмов. Установлена фазность развития общего адаптационного синдрома.

Реакция тревоги. Уже в первой своей работе Г. Селье (1936) назвал начальную стадию ОАС, при экстренной мобилизации защитных сил организма – «реакцией тревоги» (*alarm reaction*). В этой стадии происходит перестройка систем жизнеобеспечения на работу в экстремальных условиях: активируется система контроля и сохранения гомеостаза, мобилизуются резервы, повышается работоспособность органов, тканей, клеток, вовлеченных в стресс-ответ организма за счет преимущественной доставки им энергетических и пластических материалов. Параллельно с этим наблюдается остановка клеточных делений, подавление аппетита, сексуальных реакций и пр. Фаза тревоги начинается с активации симпатической нервной системы, стимулирующей выделение *катехоламинов*. Гипоталамус через гипофиз повышает выделение кортикотропина. *Характерные симптомы реакции тревоги:* симпатическая нервная система активизируется, выделяются адреналин и норадреналин; увеличиваются сила и частота сердечных сокращений, кровь направляется в органы, которые выполняют сиюминутную функцию; повышается интенсивность дыхания; повышается уровень глюкозы и жирных кислот; тормозится функция желудочно-кишечного тракта; мышечный тонус и умственная деятельность усиливаются; повышено потоотделение (для снижения температуры тела); начинает функционировать кора надпочечников массивным выделением глюкокортикоидов.

Стадия сопротивления. Реакция тревоги обычно относительно коротка, но произошедшие изменения подготавливают наступление второй, основной стадии фазы стресса – *стадии сопротивления (stage of resistance)*. Проявления этой фазы зачастую противоположны проявлениям, характерным для реакции тревоги. Во время *реакции тревоги* клетки коры надпочечников выделяют секреторные гранулы в кровь, и в надпочечниках снижается содержание липидов, содержащих кортикостероиды. В состоянии устойчивости кора надпочечников богата секреторными гранулами, что обуславливает интенсивное выделение кортикостероидов. *Глюкокортикоиды* стимулируют преобразование белков и

жиров в энергию, повышение уровня глюкозы и жирных кислот в крови, подавление реакций воспаления. *Минералокортикоиды* задерживают натрий, обеспечивая повышение артериального давления. Преобладание катаболических процессов способствует снижению не жировой массы тела. Если в *стадии тревоги* наблюдается гемоконцентрация, гипохлоремия, то в стадии устойчивости имеют место гемодилюция и гиперхлоремия. Если действие стрессорного фактора продолжается, сопротивление организма, в конце концов, заканчивается.

К характерным симптомам реакции сопротивления относятся: затухание реакции «борьбы и бегства», развитие сопротивления к стрессогенному фактору; рост уровня кортикостероидов в крови; общего объема крови из-за задержки натрия и выделения калия: повышение кровяного давления, содержания глюкозы и жирных кислот в крови, обеспечение энергоносителей; разрушение белков из не жировых тканей, особенно мышц, кожи и костей для энергетических нужд; выработка печенью глюкозы из аминокислот за счет неоглюкогенеза; подавление иммунной системы и воспалительной реакции; рост потери кальция из костей.

Фаза истощения. Когда организм плохо приспосабливается к стрессогенному фактору, он вынужден пролонгировать стресс-ответ. Поддержание функциональной устойчивости на высоком уровне – ограничено, и реакция *сопротивления* уступает место *истощению* – заключительной фазе стресс-ответа. Жизненно важные функции организма снижаются, сопротивляемость падает ниже начального уровня. Белки ряда тканей подвергаются распаду, резервы антиоксидантов – исчерпываются, иммунная система заметно угнетается, наблюдается снижение массы тела и не жировой ткани. Потеря калия может стать причиной серьезных нарушений нервной и сердечно-сосудистой системы. Уровень кортикостероидов может быть либо высоким, либо низким, из-за истощения коры надпочечников, что проявляется гипотонией, низким уровнем глюкозы в крови, коллапсом. Снижение уровня адреналина и норадреналина в крови – может привести к шоку.

Фаза истощения, вызванная длительным и интенсивным стрессом, потенциально является фатальной. Характерные симптомы фазы истощения: снижение способности сопротивляться стрессогенным факторам; разрушение жизненно важных тканей; снижение функций всех или ряда органов или систем тела; гипертрофия и др. патологические изменения в коре надпочечников; повреждение иммунной системы – инволюция тимуса, лимфатических узлов и селезенки, разрушение лимфоцитов; истощение запасов антиоксидантов; язвенное поражение желудка; высокий или низкий (при повреждении надпочечников) уровень кортикостероидов; резкий спад уровня катехоламинов; сосудистая гипотония; падение уровня глюкозы в крови, и – шок и смерть. По сути, все системы организма страдают от стресса.

Определена значимость регуляции секреции и физиологических эффектов половых стероидов коры надпочечников. Клетками сетчатой зоны у человека секретируются в кровь мужские половые гормоны (андрогены): андростендион, дегидроэпиандростерон и меньше – 11- β -гидроксиандростендион.

Наиболее высок уровень этих гормонов в 6 часов утра, а наиболее низок – в 19 часов. Секреция андрогенов регулируется кортикотропином.

В теории стресса не учитывается роль *гипоталамо-гипофизарно-половой системы*, которая в ответ на стрессоры выделяет *фертильные факторы* (гликопептиды). За счет *фертильных факторов* идет включение СПА, которые запускаются в холинорецептивных структурах мозга через активацию синтеза γ -аминомасляной кислоты гипоталамуса. *Фертильные факторы* постоянно присутствуют в крови, так как активно вырабатываются в репродуктивных органах: α_2 -микроглобулин фертильности (АМГФ), трофобластический- β_1 -микроглобулин фертильности (ТБГ). Данная группа биологически активных веществ изучена нами при протекании нормального и патологического репродуктивного цикла, а также при холодовом стрессе [210, 211].

В борьбе за здоровье человека, важную роль играет предупреждение ситуаций, вызывающих эмоциональное напряжение, особенно на фоне гипофункции *фертильных факторов*, которые могут привести к включению КПА (активации

антиоксидантной системы и свертывающей систем крови, повышению биологически активных аминов – адреналина, норадреналина, повышению артериального давления). В этом плане интересные опыты проведены еще И.П. Павловым (1926). Различными методами он получал неврозы у собак. Следствием невроза у представителей *сильного безудержного типа* являлось перенапряжение процесса коркового торможения. Для представителей *слабого типа* любой экспериментальный прием: как перенапряжение *силы* процессов возбуждения и торможения, так и перенапряжение *подвижности* процессов возбуждения и торможения – были действенным средством инициирования невроза. В исключительных, особо тяжелых условиях альтерации невроз возникает и у представителей *сильных уравновешенных типов*, или, как их называл И.П.Павлов, идеальных, подлинно нормальных типов. Факторами, способствующими возникновению невротических состояний в этом случае, являются все воздействия на организм, ведущие к ослаблению высшей нервной деятельности, в частности, кастрация и отравление алкоголем. Особое значение имела кастрация, которая у уравновешенных и сильных собак быстро вела к возникновению невроза, хотя до кастрации эти животные выдерживали различные экстремальные нагрузки. В развитии стрессовых реакций организма немаловажное значение имеет состояние репродуктивной системы с ее гормонами – *фертильными факторами*, которые, по нашим данным, запускают СПА, направленные на поддержание гомеостаза и сопереживание с различными раздражителями, действующими на организм.

Адаптивные механизмы (*синтоксические и кататоксические*) являются функцией мозга, как основным фактором прогрессивного эволюционного развития, и включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Включение *КПА*, наблюдаемое при действии раздражителей большей силы, сопровождается активацией *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*, ведущей к выработке энергии, мобилизуемой адреналином и норадреналином с глюкокортикоидами через усиленный распад жиров и белков (глюконеогенез), с одновременных депрессий анти-

оксидантных и противосвертывающих механизмов крови и явлениями активации иммуногенеза. При превышении определенных пределов из-за дефицита *фертильных факторов* может наступить гибель организма. Поэтому, одновременно с активацией КПА, запускаются и СПА, направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. При этом активность КПА начинает сдерживаться, так как усиление депрессии антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуноактивации может привести к разрушению мембранных структур с массивным тромбиногенезом и развитием коагулопатии потребления. Это сдерживание осуществляется включением *синтоксических программ адаптации* (СПА), которые запускаются активацией холинорецептивных структур мозга за счет постоянно присутствующих в крови *синтоксинов*, вырабатываемых в репродуктивных органах (*фертильных факторов*). Эта группа биоактивных веществ в норме обеспечивает течение нормального репродуктивного цикла путем сдерживания *кататоксических программ адаптации* (КПА), тормозящих развитие беременности [206].

Помимо включения коры надпочечников в стресс-реакцию, запускающую КПА, надо также учитывать и включение репродуктивной системы, сдерживающего фактора, помогающего выживать при действии сильных раздражителей. Нами получены опытные данные, указывающие на действие *фертильных факторов* (АМГФ, ТБГ и др.), как синтоксинов на уровне гипоталамических структур (2003), которые резко тормозят развитие стрессовой реакции, вплоть до ее прекращения. Это можно понять, если учесть, что организм выполняет две основные функции: *функцию выживания*, которая поддерживается КПА и *функция репродукции*, которая поддерживается СПА, работающими в реципрокном режиме [202].

Воздействие на организм экстремальных стрессорных факторов сопровождается нарушением саморегуляции жизненно-важных функций организма, обусловленным блокированием отдельных саногенетических механизмов воздействиями чрезмерной интенсивности или длительности [207]. При этом, несмотря на прогресс в области интенсивной терапии критических состояний, разра-

ботка технологий восстановления нарушенных функций организма посредством активации внутренних резервов на субклеточном и клеточном уровне организации жизнедеятельности, является в настоящее время актуальной задачей [57, 204].

Представляется перспективным применение *электромагнитных излучений* (ЭМИ) с параметрами, близкими к параметрам собственных ЭМИ, генерируемых организмом. Одним из физических факторов, оказывающих синхронизирующее влияние на внутриклеточные молекулярные процессы является *сверхвысокочастотное излучение* (СВЧ) на частотах резонансной прозрачности водных сред – 1000 МГц, которое, по мнению ряда исследователей, является частотой колебаний водных кластеров [38].

Единичные сообщения о биологических эффектах ЭМИ нетепловой мощности частотой 1000 МГц, в противовес многочисленным публикациям о патогенном характере влияния СВЧ-излучения высокой мощности на организм, определяют актуальность более глубокого изучения эффектов данного физического фактора на организм человека и животных [49].

На модели нелетального адреналинового отека легких показано биологическое действие СВЧ-излучения *плотностью потока мощности* (ППМ) от 10 до 80 нВт/см², выражающееся в нормализации альвеолярно-капиллярной проницаемости.

СВЧ-воздействие ППМ 10 нВт/см² сопровождается *нормализацией лазерного излучения* (ЛИ) у 40% животных, у остальных имеет место снижение ЛИ. Кроме того, облучение снижает тяжелые проявления отека легких. Так, облучение животных ЭМИ ППМ 40 нВт/см² приводит к нормализации ЛИ у 83,3%, при этом у 40% крыс ЛИ становится ниже контрольных значений, у 16,7% животных сохраняется умеренное повышение ЛИ. В данной группе тяжелого отека легких не отмечалось. Увеличение ППМ излучения до 80 нВт/см² сопровождается повышением ЛИ в сравнении с предыдущей группой за счет сокращения доли животных с минимальными значениями ЛИ. Резистентность здоровых животных к действию адреналина характеризуется значительной вариабельно-

стью. При этом 62,5% животных, подвергнутых воздействию адреналина, отличаются высокой к нему резистентностью, 25% – умеренной и 12,5% – низкой. СВЧ-облучение при интенсивности 40 и 80 нВт/см² способствует повышению резистентности животных к действию адреналина, проявляющимся нормализацией величины и вариабельности ЛИ. Одним из механизмов положительного влияния СВЧ-облучения на проявление острого респираторного дистресс-синдрома является повышение активности калликреинкининовой системы, стимуляция продукции клетками цельной крови простаглицина и оксида азота [22].

3. Виды профессионального стресса

3.1. Профессиональный риск у преподавателей

Анализ публикаций по *профессиональному стрессу* (ПС) учителей осуществлен по выборке из 150 публикаций в отечественной научной электронной библиотеке *elibrary.ru*. Было установлено, что этой проблеме, с указанием конкретного вида педагогической деятельности, посвящено 35 (11,6%) публикаций, из них 5 – характеризует течение ПС у преподавателей вузов, 8 – у учителей дошкольных образовательных учреждений, и 22 публикации – у учителей средних школ. Остальные публикации не определяли вид педагогической деятельности и были посвящены общетеоретическим представлениям о ПС [209].

Педагогическая деятельность относится к наиболее эмоционально и интеллектуально напряженной работе. Перенапряжение процессов психологической адаптации ведет к нарушению психического и физического здоровья педагогов. При этом преобладают психосоматические заболевания, проявляющиеся эмоциональной ригидностью, профессиональным выгоранием, повышенной тревожностью и гневливостью, высоким уровнем фрустрации и профессиональными деформациями. Повышенное эмоциональное и физическое напряжение обуславливает возможность импульсивных действий. У 240 педагогов г. Улан-

Удэ для определения уровня психической саморегуляции использовался опросник «Стиль саморегуляции поведения», для уровня ПС – опросник Ваймана «Цикл развития профессионального стресса», а для механизмов психологической защиты педагогов – опросник Келлермана и Плутчека «Индекс жизненного стиля». Установлена корреляционная связь между показателями ПС и шкалами саморегуляции. Показано, что личностные характеристики влияют на осознанную саморегуляцию. Изучался ПС, как проявление профессиональной принадлежности и его психосоматического выражения, определялась психологическая устойчивость личности, как фактора преодоления ПС, профессиональная подготовка педагога к допсихологической помощи школьнику, теоретические аспекты развития ПС у педагога [23, 43, 45, 47, 137, 166, 167, 217, 221].

Определялись специфика профессионального и эмоционального выгорания при стрессах и специфика стресс-факторов в деятельности педагога, в том числе от его стажа работы, копинг-поведение педагога, устанавливалась взаимосвязь смысло-жизненных ориентаций с ПС [1, 11, 15, 24, 59, 102, 115, 146].

Важное место в симптоматике ПС занимает «профессиональное выгорание» педагогов (эмоциональное, психологическое «выгорание»), как состояние эмоционального, физического и умственного истощения со снижением устойчивости к стрессу; крайней степенью усталости; деморализацией, потерей интереса к работе, людям, цинизмом, черствостью и безразличием. Затем занижается самооценка, развивается депрессия, теряется интерес к выполняемой работе. К синдрому «профессионального эмоционального выгорания», или «болезни общения» – ведут длительный стресс и психические перегрузки. При этом наблюдаются классические три фазы стресса (напряжения, резистенции и истощения). Способствуют этому – дисбаланс между интеллектуальными и эмоциональными нагрузками, затратами на них и материальным (моральным) вознаграждением, ролевые конфликты, работа с «трудными» детьми. У таких педагогов наблюдается менее развитая потребность в планировании, низкий уровень достижения целей, высокая импульсивность, не развитая способность замечать соб-

ственные ошибки и реагировать на них, ухудшение качества и эффективности профессиональной деятельности на фоне увеличения объема работы, либо ухудшения психофизиологического состояния. Профилактика «профессионального эмоционального выгорания» заключается в улучшении условий труда и актуализации личных ресурсов педагога. При этом важна постановка собственных кратко- и долгосрочных целей, организация отдыха от работы в виде тайм-аутов, обучение навыкам саморегуляции, повышение своей квалификации, поддержание физической формы, избавление от ненужной конкуренции, самоанализ, распределение рабочих нагрузок, переключение с одного вида деятельности на другой [222].

3.1.1. Особенности ПС у преподавателей высшей школы

Исследования, проводившиеся среди преподавателей высшей школы в Южно-Уральском государственном университете, показали, что к общим причинам развития ПС учителей у них добавляются: «зависимость финансового обеспечения от количества публикаций, статей», опасность сокращения педагогической нагрузки, постоянно меняющиеся требования к преподавательскому составу, появление новых требований, постоянные аудиты, несоответствующее отношение студентов к учебе, дефицит времени при подготовке к занятиям. Установлены гендерные особенности преподавателей высшей школы: большая подверженность женщин развитию ПС, обусловленная их экспрессивностью, необходимостью успешности не только в профессиональной карьере, но и в личной жизни. Выявлена преимущественная подверженность ПС молодых преподавателей, поскольку им приходится завоевывать авторитет у студентов. А ПС у преподавателей со стажем работы обусловлен в основном «многочисленными образовательными реформами и ужесточение требований к преподавателям ВУЗа». Отмечена значимость стрессоустойчивости, которая связана с врожденными качествами, но может быть усилена действиями администрации (грамотным планированием и равномерным распределением обязанностей), за-

ведущих кафедрами (созданием комфортной рабочей среды), психологов и самих преподавателей (саморегуляцией, работой над собой). Отмечено более тяжелое протекание ПС по сравнению с бытовым стрессом [82]. При этом установлены причины возникновения симптоматики стресса и профессионального выгорания у преподавателей высшей школы, аналогичные выявленным у воспитателей дошкольных образовательных учреждений и учителей средних школ (психологические моменты и организационные проблемы) – избыточность нововведений, большое количество социальных контактов, необходимость быть всегда «в форме», отсутствие эмоциональной разрядки и др. [61].

В различных исследованиях подчеркивалось отрицательное влияние реформ профессиональной деятельности на ПС, отсутствие мотивации и удовлетворенности профессией, существенное влияние ПС на психофизиологическое здоровье преподавателей высшей школы [73, 78, 124, 168, 218, 220, 228].

3.1.2. Особенности ПС у воспитателей детских дошкольных учреждений

Изучалась мотивация персонала, как организационное условие снижения уровня ПС у педагогов учреждений дошкольного образования, влияние ПС на особенности общения педагогов [8, 171]. Кроме общеустановленных причин стресса у воспитателей дошкольных учреждений, существенное значение имеют ранний возраст воспитанников, особенности организации развивающей деятельности и организации общения – повседневная рутина, социальная оценка, недостаточное использование саморегуляции и самоанализа. Проведен психодиагностический срез функционального состояния воспитателя, разработан тренинг «Формирование и развитие стрессовой устойчивости воспитателей дошкольного учреждения к воздействию внешней среды», осуществлен психодиагностический срез результатов эффективности тренинга. На основании полученных результатов психодиагностического среза воспитателям предложена социально значимая программа для воспитателей, предупреждающая эмоциональное выгорание, укрепляющая психологическую устойчивость, стимули-

рующая оптимизацию рабочей среды, уменьшение стрессовой нагрузки. Сделан вывод о профессии педагога дошкольного учреждения, как стрессогенной, требующей саморегуляции, самообладания, из-за значительной эмоциональной нагрузки, превышающей таковую у менеджеров и банкиров [14].

3.1.3. ПС у педагогов средней школы

В исследовании [213] одним из стрессогенных факторов у учителей средних школ, особенно частных, является «трудовая обязанность», в частности «задача классификации заданий» планирование уроков, рабочие внеклассные мероприятия. Различные встречи и собрания относили к разряду «бессмысленных», а оформление документов – к «дополнительной работе». К главным источникам стресса причислены также родители – их нереалистические ожидания, а также родительские конференции.

Администрация – также попала в перечень стрессогенных факторов. Кроме того, учителя частных школ выделяли политику и наблюдение администрации. Отмечены «нереальные» и изменчивые требования администрации, акцентирующей внимание на результате, но не обеспечивающие соответствующей поддержки в их выполнении, как и родители учащихся. Изменение законодательных актов, новых программ – также связывались с деятельностью администрации. Установлена отрицательная роль стремления предотвратить академические и поведенческие неудачи учащихся проведением совещаний *по ответу на вмешательство – response to intervention (RTI)*. Такие совещания оказывали стрессорное воздействие на учителя. К самостоятельным источникам стресса были отнесены усталость, недостаток времени на сон, неумение уравновесить личную жизнь и работу. Страх неудачи и личные надежды ставились в зависимость от поведения учеников, их незаинтересованностью в учебе, поведении и откровенное хулиганство. В качестве стрессорных агентов упоминалось также классное руководство. Почти 50% учителей государственных школ отнесли к одной из причин стресса государственные экзамены. Только 3,1% отнесли вне-

классные обязанности к стрессовым факторам, ведение документации как источник стресса назвали 23,1%, а встречи-совещания – 10,8% опрошенных учителей. Изучались особенности и возможности преодоления ПС педагогами средней школы [62].

3.1.4. Возможности предупреждения ПС.

Организация внешней среды на работе является важной антистрессовой программой. Проводя на работе более 1/3 жизни, все физиологические процессы в организме человека становятся зависимыми от различных внешних факторов. Общение между руководителями и подчиненными должны быть конструктивными. Это так называемое *антистрессовое руководство*, которое включает в себя – личные особенности субъектов общения, этические нормы и поведенческие реакции.

Реализация такого руководства осуществляется, прежде всего, созданием комфортной психологической среды (тренинги, на которых обеспечивается достижение понимания собственного состояния и состояния окружающих, восстановление физических и душевных сил, выработка адекватной оценки происходящих процессов, отрабатываются навыки бесконфликтного общения, позитивного мышления). Этому способствуют также корпоративные праздники, спортивные и туристические мероприятия, коллективный (в том числе, семейный) отдых на природе, при этом коллективы ассоциируются с совместными положительными эмоциями, формируются общие ценности. Эффективность комнат психологической разгрузки, комнат отдыха – видится при условии консультаций в них специалистов-психологов [83].

Можно сделать вывод о значительной интенсивности эмоциональных и интеллектуальных процессов у педагогов (учителей средних школ, преподавателей высшей школы, воспитателей дошкольных образовательных учреждений) при исполнении своих служебных обязанностей, что обуславливает возможность развития ПС. Имеются общие для всех преподавателей механизмы разви-

тия стресса, а также некоторые специфические особенности, связанные с возрастным составом учащихся. Определена значимость организационных проблем, стоящих перед администрациями образовательных учреждений различного уровня (грамотное планирование, равномерное распределение обязанностей, чрезмерная исполнительность и требовательность, избыточность бесполезных совещаний), гендерных особенностей (большая подверженность стрессу женщин), возраста педагога (преимущественная подверженность ПС – молодых). Выявлена стрессогенность государственных экзаменов, новых требований образовательных реформ к педагогам, обилия работы с бумагами и отчетностью. Определена значимость стрессоустойчивости, которая может усиливаться грамотным распределением обязанностей в коллективах, антистрессовым руководством, учитывающим личные особенности субъектов общения и этические нормы.

3.2. Профессиональный стресс у врачей

Чрезвычайно актуальным является изучение *профессионального стресса* (ПС) у врачей в связи с необходимостью повышения качества медицинской помощи населению страны в рамках реализации Национального проекта «Здоровье». Психологическое состояние врача напрямую обеспечивает эффективность оказания медицинской помощи пациентам, и их удовлетворенность этой помощью. Так называемая «оптимизация» медицины последних лет обусловила высокую степень психоэмоционального истощения у 49,7% врачей лечебно-профилактических учреждений.

Развитие ПС обуславливает, прежде всего, психоэмоциональный компонент, как фактор риска развития социально-значимых заболеваний. Проблема стресса является одной из существенных задач государственной политики Российской Федерации и зарубежных стран, поскольку стресс тесно связан с ростом заболеваемости и смертности [208]. *Всемирная организация здравоохранения* (ВОЗ) констатирует значимость негативного воздействия ПС на работни-

ков, приводящего к ухудшению качества здоровья, низкой мотивации и снижению безопасности труда. Следствием этого являются значительные издержки для работодателей. Определена связь ПС с различными социально-значимыми заболеваниями, психосоматическими заболеваниями, соматоформными расстройствами, обуславливающими поддержание хронического стресса [201].

Разновидностью экзогенного стресса является ПС, который выявляется у представителей самых различных профессий, в перечне которых значимое третье место занимает профессия врача. Проведенный нами анализ произвольной выборки из 300 публикаций на эту тему в *elibrary*, показал, что ПС у врачей посвящено 9,7% исследований, больше – только у служащих в органах внутренних дел – 10%, и педагогов – 11,7 [29].

ПС является профессиональным поражением эмоциональной сферы человека, способствуя развитию профессионального выгорания [12, 113]. Это обусловлено современными социальными и экономическими проблемами России, завышенными эмоциональными нагрузками при решении профессиональных и бытовых вопросов. Рыночные отношения усилили процессы стратификации, расслоения общества, что увеличило психоэмоциональную нагрузку на врача. Определенную роль в увеличении такой нагрузки играют также процессы освоения новых технологий диагностики и лечения, изменившиеся традиционные взаимоотношения с пациентами. Для ПС врачей характерен синдром «профессионального выгорания», одним из проявлений которого является цинизм, а также соматоформные и психосоматические расстройства [37, 103, 229]. Этому способствуют и отечественные СМИ, популяризирующие на телевидении сериалы, вроде «Доктор Рихтер».

В Международной классификации болезней синдром эмоционального выгорания относится к рубрике Z-73 («Проблемы, связанные с трудностями поддержания нормального образа жизни»). Выделяют 3 стадии – напряжение, резистенция, истощение, которые характеризуются различными симптомами.

Стадия напряжения – состоянием тревоги, депрессии, неудовлетворенности собой, ощущением «загнанности в клетку». *Стадия резистенции* – неадек-

ватным эмоциональным реагированием, редукцией профессиональных обязанностей, расширением сферы экономии эмоций, эмоционально-нравственной дезориентацией. *Стадия истощения* – эмоциональным дефицитом, личностной и эмоциональной отстраненностью, а также психовегетативными и психосоматическими нарушениями. Установлены корреляции между стажем профессиональной врачебной деятельности с эмоциональным выгоранием – более частая выявляемость патологии при стаже 15-20 и более лет [107].

Среди всех врачебных профессий выделяются работники скорой медицинской помощи. Они наименее социально защищены и в социально-экономическом, и в профессиональном отношении. Этому способствуют такие факторы, как относительно низкий уровень заработной платы, рост профессиональной ответственности, обострение противоречий между профессиональным и нравственным долгом, техническими и медикаментозными возможностями оказания высококвалифицированной медицинской помощи населению в современных условиях работы.

Утяжеление течения заболеваний, недостаточная организация первичной медицинской помощи, устойчивость множества этиологических факторов к лечению, увеличение ожиданий и запросов у пациентов при недостаточных ресурсах системы здравоохранения – способствуют увеличению интенсивности труда у работников ряда скорой медицинской помощи. Это ведет к вероятности наступления психовегетативных расстройств у 7% врачей скорой помощи. Этому способствуют – высокий уровень ответственности и незначительная степень свободы в принятии самостоятельных решений. Оказывая экстренную помощь определенному контингенту пострадавших, врачи скорой медицинской помощи не всегда видят результат своей деятельности, работая в режиме хронического стресса. В России ежегодно фиксируется около 50 млн. случаев обращений в отделения скорой медицинской помощи. В 97,1% случаев на такие вызовы выезжает бригада скорой медицинской помощи [106, 118].

В [50] отмечена ведущая роль в последние годы, как фактора возникновения ПС, – отсутствие перспективы карьерного роста, что может приводить к де-

прессии, злоупотреблению наркотиками и алкоголем, вплоть до суицидного поведения. Тревожные состояния возникают у каждого третьего врача, невротические состояния выявляются у 33,7% среди хирургов, у 68,3% среди терапевтов, в 49,4% случаев у врачей не лечебного профиля.

Отмечается значительное количество исследований, проведенных у врачей-стоматологов [54, 85, 97, 119, 210], причем, не только в центральных регионах России, но и в автономных республиках, странах СНГ (Карачаево-Черкесия, Таджикистан). В исследовании [60] показаны пути снижения интенсивности воздействия стрессорных факторов у стоматологов. Стресс-факторами определены хроническая усталость, ролевые конфликты в медицинской среде, высокие профессиональные требования, предъявляемые пациентами и профессиональными организациями, экстремальные условия деятельности (стоматолог-хирург, детский стоматолог). При неэффективности руководящего звена учреждений возникают такие причины развития ПС, как интенсивность работы, недостаточность или высокая интенсивность общения, монотония, доминирование временного фактора, нарушения обычного порядка работы, нарушение профессиональной взаимоподдержки от коллег. Был установлен средний уровень стресс-толерантности у 115 испытуемых. На развитие ПС влияли также сложности в налаживании коммуникаций с некоторыми пациентами, отсутствие четко разграниченных обязанностей в учреждении, необходимость ремонта в помещениях.

Изучалось течение ПС у врачей различных специальностей [41, 77, 219], врачей неврологов, участковых врачей-терапевтов [17, 165], гигиенистов [81], анестезиологов-реаниматологов [84].

3.3. Профессиональный стресс у водителей автотранспорта

Растет распространенность *психосоматических расстройств* (ПР), связанная с современным темпом жизни, высокими психоэмоциональными нагрузками, ведущими к профессиональному стрессу, особенно у людей, профессия ко-

торых сопряжена с опасностью, в частности, водителей автотранспорта [92]. Так, за первичной медико-санитарной помощью, с соответствующей клинической картиной обращалось от 20 до 49%. У этих лиц отмечены функциональные нарушения, психологический стресс, снижение качества жизни, приверженности к лечению, более частые визиты к врачу и связанные с этим высокие экономические потери и снижение трудоспособности [141, 260, 310, 318]. Определено антистрессорное воздействие *транскраниальной электростимуляции* (ТЭС), что предопределяет возможность ее использования при ПР [186, 201, 208, 215].

Проведено исследование психофункционального и вегетативного статуса в течение 6 месяцев у 54 водителей легкового автотранспорта в возрасте $48,3 \pm 1,8$ с жалобами на ухудшение здоровья. Оценивали *функциональное состояние организма* (ФСО) и *вегетативный статус* (ВС), определяя интегральные показатели на аппаратно-программном комплексе «Симона 111». С целью выявления психосоматической симптоматики и уровня стресса использовался *Гиссенский опросник* (ГО) психосоматических жалоб, показатель «давление», шкала психологического стресса *PSM-25*, опросник *функционального состояния самочувствия, активности, настроения* (САН). Исследовались показатели ФСО: *кардиальный резерв* (КР), *адаптационный резерв* (АР), *интегральный баланс* (ИБ), а также показатели ВС – *индекс напряжения Баевского* (ИНБ), *индекс симпатической активности* (ИСА) [5]. Выделены 2 группы – основная (31 человек) и контрольная (23 человека), сопоставимые по полу и возрасту. В контрольной группе осуществлялось медикаментозное лечение, в основной группе идентичное лечение совместно с ТЭС, которая проводилась на аппарате Магнон-ДКС (регистрационное удостоверение ФСР 2011/11238 от 07.12.15) совместно с медикаментозной терапией. Наложение электродов – на кожу в области лба и затылка. Электрический ток – биполярный, импульсный, частотой 77,5 Гц без постоянной составляющей. Сила тока подбиралась индивидуально, не более 3 мА. Проводилось 10 процедур по 20 мин с перерывом 2 дня после 5-й процедуры.

Аппаратно-программный контроль эффективности и повторное тестирование осуществлялись до и после лечения.

У лиц основной и контрольной групп имелись психосоматические жалобы, они находились в состоянии эмоционального стресса, было снижено ФСО, зафиксировано повышение активности как симпатической, так и парасимпатической нервной системы. Показатели достоверно улучшились после проведенной терапии ТЭС в основной группе (табл. 1, 2). Обратившиеся за медицинской помощью пациенты имели средний или высокий уровень стресса.

Положительным эффектом ТЭС в лечении психосоматических заболеваний является неинвазивность и достоверное влияние на симптоматику ПР, при отсутствии противопоказаний. Эффект основан на повышении активности стресслимитирующих механизмов головного мозга, что обусловило нормализацию деятельности вегетативной нервной системы, психофункционального состояния, улучшение ФСО, снижение уровня стресса.

Отмечено достоверное уменьшение количества психосоматических жалоб и в основной группе, и в группе контроля. Установлено, что в основной группе снижение количества психосоматических жалоб происходило в 3,1 раза чаще, обусловлено антистрессорным эффектом ТЭС.

Таблица 1

Оценка данных опросников психосоматического состояния

Группы		<i>n</i>	ГО (в баллах)	<i>PSM-25</i> (в баллах)	САН (в баллах)
Основная (ТЭС+ медикаменты)	До	31	50±1.4*	57±4.3	6± 1.3
	После		13±1.3	12±4.2*	20± 3.1
	<i>p</i>		<i>p</i> =0,0022	<i>p</i> =0,0034	<i>p</i> =0,021
Контрольная (медикаменты)	До	23	41±2.1	54±4.9	5± 0.9
	После		36±1.2*	42±4.1*	21±0.7*
	<i>p</i>		<i>p</i> =0,046	<i>p</i> =0,041	<i>p</i> =0,049

Оценка показателей функционального состояния организма, вегетативного статуса

Группы		n	Показатели ФСО			Показатели ВС	
			ИБ (%)	КР (y.e.)	АР (y.e.)	ИСА (%)	ИНБ (y.e.)
Основная (ТЭС+ медикаменты)	До	31	-56±2,8	4,6±0.5	374±21	88±3	180±8
	После		57 ±6	4.7±0.8	450±28	57±8	213±5,4
	p		p=0,023	p=0,032	p=0,031	p=0,031	p=0,002
Контрольная (медикаменты)	До	23	-22±7	3.4±0.4	330±21.4	83.1±4.4	149.3±23.8
	После		14±2.3*	4.11±0.1**	348±36*	72.5±3.1*	137.2±29.4*
	p		p=0,045	p=0,035	p=0,033	p=0,005	p=0,0011

Показано, что по результатам изучения вегетативного состояния отмечается снижение активности симпатической нервной системы, повышение активности парасимпатической нервной системы. Это – показатель перехода II стадии стресса в I стадию.

Установлено, что для водителей автотранспорта с ПР характерны высокий и средний уровень стресса, низкое ФСО, доказана эффективность ТЭС в лечении психосоматических заболеваний. Эффект основан на избирательной активации стресслимитирующих механизмов головного мозга, приводящий к нормализации деятельности вегетативной нервной системы, психофункционального состояния, улучшению ФСО.

3.4. Профессиональный стресс у спортсменов

3.4.1. Профессиональные риски в организации спортивных мероприятий

Спорт – один из самых популярных видов жизнедеятельности человека, соответствующий общепризнанной аксиоме – *любая деятельность потенциально опасна*. Для обеспечения безопасности лиц, занимающихся спортом, вне зависимости от их возраста и спортивной квалификации, должны решаться сформу-

лированные в глобальной стратегии ВОЗ «Медицина труда для всех» стратегические задачи, которые применительно к спортивной среде постулируются следующим образом:

- поддержание и сохранение высочайшего уровня физического, психического и социального благосостояния всех спортсменов во всех видах спорта;
- профилактику среди спортсменов смертей и отклонений в состоянии здоровья, вызванными условиями тренировочного и соревновательного процесса;
- защиту спортсменов от рисков, возникающих в результате действия вредных для здоровья факторов присущих тому или иному виду спорта;
- создание тренировочной среды, приспособленной под физиологические и психологические особенности спортсмена.

Возникает необходимость разработки эффективной системы контроля в сфере организации массового спорта и спорта высших достижений, исходя из специфических особенностей решаемых ими задач. По результатам исследований, выполненных ФГУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова Минздрава России» – суммарный уровень травматизма при занятиях спортом составляет порядка 250 тысяч в год (взрослые – 100 000, дети до 17 лет – 150 000), и находится практически на одном уровне с дорожно-транспортными травмами. При этом, в общей структуре травматизма населения доля спортивных травм у взрослых не превышает 1%, а у детей она достигает 5% [4]. И это, без учета общих соматических и специфических заболеваний, получаемых в процессе занятия спортом, как в тренировочном, так и в соревновательном режиме. Они нигде не фиксируются ни на индивидуальном, ни на популяционном уровнях.

В этой связи, возникают вполне понятные вопросы:

- случайны или закономерны спортивные травмы и болезни?
- какие причины влияют на тяжесть травм?
- как минимизировать нежелательные последствия тренировочного и соревновательного процесса?
- можно ли управлять процессом безопасности в спорте?
- каковы критерии опасности (безопасности) того или иного вида спорта?

Для ответа на эти вопросы, которые являются повседневным компонентом спортивной действительности, и разрабатывается алгоритм создания системы управления профессиональными рисками в сфере спортивной деятельности.

Осознание обществом факта наличия опасностей (связанных с профессиональной деятельностью, в том числе спортивной), которые могут привести к травмам, заболеваниям и гибели людей (спортсменов) – послужило основанием для разработки и применения на практике системного подхода для оценки *риска*, как априорного уведомления общества о возможных путях реализации опасности. Необходимость системного подхода в решении этой задачи продиктована тем, что *риск* – это очень широкое понятие, отражающее многие, как правило, негативные явления в жизни отдельного человека или общества, проявления которых носят вероятностный (стохастический) характер. В словарях иностранных языков термин «*риск*» часто имеет двойное значение: *шанс, возможность* – с одной стороны, либо *опасность, потеря* – с другой.

Слово *риск* появилось и стало популярным в шестнадцатом веке, как следствие изменений в представлениях людей от полной закрепощенности добрыми и злыми духами, до концепции шанса свободной личности влиять на собственное будущее. Вероятно, слово *риск* происходит от греческого *rhiza*, что означает корень и/или скалистый обрыв, или от арабского *rizq*, означающего «что Бог и судьба определяют в вашей жизни». Точно также в повседневном языке мы пользуемся поговорками «Кто не рискует, тот не пьет шампанского» или «Бог помогает смелым», таким образом, поощряя и оправдывая *риск*. Именно такой подход типичен для спортсменов в соревновательном режиме. Но в данной концепции *риск* связан с понятием неопределенности. Так как почти всегда существует неопределенность в отношении успеха или неудачи, вероятности или количественной оценки последствий, приемлемость *риска* означает принятие этой самой неопределенности. Следовательно, он является естественной, осознанной, а во многих случаях неосознанной составляющей жизни и сопровождает человека во всех сферах его деятельности. У каждого *риска* есть своя объективная или субъективная причина. Его происхождение может быть естествен-

ным – ураганы, молния, наводнения и т. п., или техногенным – в результате воздействия различных химических, физических, биологических факторов, активных взрывопожароопасных веществ. *Риск* реален так же при тренировках на спортивных снарядах и тренажерах, в результате контакта (столкновения, единоборства и т.п. с другими спортсменами, предметами и поверхностями спортивных сооружений, на тренировках или соревнованиях).

В настоящее время возникла необходимость оценивать *риски*, присущие спортивной среде. Методы формального анализа дают наивысшую «объективность», если выполняются на качественном уровне, так как в них факты отделяются от стереотипных мнений, и в них принимаются в расчет научно обоснованные суждения [216].

Для людей понимание, оценка и осознание *риска* во многом зависят от ареала его социальных и культурных факторов. Понимание *риска* на бытовательском уровне в психологическом аспекте более значимо, чем его статистическое описание. Оно может зависеть от таких факторов, как личная (применительно к себе) потенциальная степень ущерба, незнание возможных последствий, принудительный характер подверженности риску, неконтролируемость ущерба и возможность предубеждений при освещении этой проблемы в СМИ. Ощущение личного контроля над ситуацией зачастую может быть особенно важным фактором создания эффекта «псевдобезопасности». Осознаваемый риск при занятиях спортом, как правило, низкий, так как в большинстве случаев спортсмены верят, что смогут контролировать ситуацию, да к тому же они привычны к этому виду деятельности. В данном случае потенциал серьезных потерь генерирует неадекватные эмоциональные реакции при оценке *риска*, который становится для спортсменов привычным. Освоившись с таким *риском*, он воспринимает его как «нормальную» ситуацию и придает ему меньшее значение, чем люди, кому данный вид деятельности не знаком. Грань между страхом, как детерминантой восприятия *риска*, и реакции на опасные ситуации является субъективное ощущение контроля: владеет человек ситуаций или нет. Как следствие, *риски* для многих спортсменов могут быть не более чем ощущением. Домини-

рующая часть спортсменов стоит на позициях восприятия *риска*, как *эмпирическом, чувственном опыте познания опасности*, что само по себе способствует попаданию спортсмена в опасную ловушку, устроенную ему большим разнообразием *рисков* спортивной среды.

Это обусловлено тем, что не все источники опасности непосредственно распознаются человеческими органами чувств. Выполненные исследования показали, что в 23 % случаев осознание источника опасности происходит на базе воспринимаемых ощущений, которые просто следовало интерпретировать в контексте знания об опасности, как таковой (например, блестящий лед позволяет предположить, что на нем можно поскользнуться). В 13% случаев ассоциации с опасностью могли быть взяты из памяти о соответствующих шагах процедуры, которую необходимо выполнить (допустимый вес штанги можно определить только с помощью визуальной оценки количества набранных «блинов»). Результаты этого исследования показали, что диапазон требований к возможности осознания опасности простирается от простого обнаружения и осознания до сложного умственного процесса получения выводов на базе предчувствия и оценок. Причинно-следственные связи временами не ясны, едва заметны или неверно истолковываются, и пролонгированный или кумулятивный эффект воздействия источников опасности ложится дополнительным бременем на людей.

В некоторых случаях (16,1%) восприятие опасности связано с сигналами и предупреждениями, однако обычно спортсмены полагаются на свои знания, тренированность и опыт. В этой связи, важнейшей целевой задачей является разработка доступной для понимания всех категорий спортсменов, тренеров, работников спортивных организаций *философии риска*: методологических принципов, лежащих в основе изучаемой области исследований – обеспечение безопасности спорта. *Философия риска* должна служить базисом, необходимым для разрушения сложившегося в обществе обывательски пренебрежительного отношения к проблемам обеспечения безопасности, в том числе – безопасности спортивной среды.

Поэтому современный этап развития спорта должен характеризоваться переходом от *восприятия риска* к *осознанию риска* – мыслительному, рациональному анализу ситуации, на основе качественной и количественной оценки риска. Следовательно, процесс оценивания *риска* должен заключаться в количественном сравнении его рассчитанных значений с критериями, приемлемыми обществом на данном этапе его развития. Для определения значимости *риска*, эти критерии могут включать в себя сопутствующие показатели: стоимости и выгоды; соответствие законодательным и нормативно-техническим требованиям; социальные и медицинские аспекты *риска* повреждения здоровья спортсменов; ответственность государства и руководителей спортивно-тренировочных объектов за создание эффективной системы защиты от *рисков*. Поэтому для удовлетворения всего многообразия, культивируемых в стране видов спорта, необходимо использовать единую унифицированную методику оценки *риска*. Представление о сложности и многообразии этой задачи, дает матрица оценки *риска*, предложенная психологом П. Словицем. Данная матрица определяет существующие взаимодействия между знаниями о *риске* и его последствиям, а так же показывает характер отношений к определению *риска* в окружающей среде одного человека или всего общества в целом [150].

На практике оценка *рисков* – многоэтапный процесс, в котором каждая следующая ступень является шагом вперед в детализации состояния конкретного места тренировки спортсмена, на котором идентифицирован *риск*. Подробнее эти этапы можно охарактеризовать так:

- общая оценка, когда *риски* хорошо известны, их легко определить и осуществить контрольные мероприятия;
- оценка малоизвестных *рисков*, на которые необходимо обратить пристальное внимание. Независимо от используемого для этого метода необходимо консультироваться и привлекать к оценке, в частности тренеров, работающих на данном рабочем месте.

Чтобы риски были установлены, необходимо:

– использовать знания об опасности, например, об особенностях той или иной спортивной площадки, опасных частях спортивного инвентаря и оборудования и т. д.;

– применять знания об условиях тренировочного процесса и их негативном влиянии, которое не всегда может быть предусмотрено (климатические и метеорологические условия, высокогорье и т.п.).

Например, в случае, если у группы спортсменов или у отдельного спортсмена развиваются симптомы травмы или болезни, сначала необходимо идентифицировать опасность и только после этого оценивать *риск*. Необходимо обратить особое внимание на такие *риски*, которые по своей природе трудно определяемы, потому что спортсмены и тренеры обычно воспринимают их как само собой разумеющиеся или смиряются с ними. Зачастую они не понимают самую понятийную сущность *профессионального риска спортсмена*, на который, в соответствии с ФЗ № 329 «О физической культуре и спорте в Российской Федерации», будет в полной мере распространяться вся международная и отечественная нормативно-правовая база *профессионального риска*.

Термин «профессиональный риск» впервые приведен в рекомендации МОТ «О службах здравоохранения на предприятии» P112 (1959 г.). Разработка концепции *профессионального риска* ведется с 60-х годов прошлого века, с установления первых статистических закономерностей развития несчастного случая. В 1969 году в США был введен первый стандарт, включивший требования учета *риска* несчастного случая при проектировании новой техники. Позднее термин «риск» был использован в рекомендации *Международной организации по стандартизации* (ИСО) по оценке потери слуха от шума (ИСО P–1999, 1971 г.). В 1977 году МОТ приняла «Конвенцию о защите трудящихся от профессионального риска, вызываемого загрязнением воздуха, воздействием шума и вибрацией на рабочих местах» № 148. В 1980 г. было основано *Международное общество по анализу риска* (SRA), а с 1981 г. выходит журнал «*Risk Analysis*». В 1983 г. Национальный исследовательский центр США издал сборник «Оценка риска в Федеральном правительстве: управление процессом», а Королевское

общество (Лондон) создало рабочую группу по оценке *риска*, которая дала определение опасности, вреда, ущерба и *риска*. Ряд руководств ИСО посвящены вопросам безопасности и риска, в том числе для здоровья населения и окружающей среды. Согласно им, *безопасность – свобода от неприемлемого риска* (ИСО/МЭК 2, 1982 г.). Накопленные в процессе производственной и эксплуатационной деятельности знания позволили установить, что важным критерием минимизации *риска* является приоритет предупредительных мер на этапе проектирования (ИСО/МЭК 51, 1990 г.).

В отечественной законодательной и правовой практике феномен *профессионального риска* впервые получил правовой статус с принятием Федерального закона № 125-ФЗ от 24 июля 1998 г. «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний», в котором дается следующее его определение: «*Профессиональный риск есть вероятность повреждения (утраты) здоровья или смерти застрахованного, связанная с исполнением им обязанностей по трудовому договору (контракту) и в иных условиях установленных настоящим Федеральным законодательством случаях*». Имеются и другие определения *риска* и *профессионального риска*, как оценка вероятности причинения вреда, тяжести последствий путем выявления показателей, влияющих на безопасность, и их количественной оценки на основании эмпирических данных, накопленных в процессе научной деятельности [150].

Ежегодно перечень документов, рассматривающих различные аспекты методологии *риска*, дополняется новыми научными публикациями, но суть оценки *профессионального риска* сводится к одной единственной проблеме – какой его стандартный уровень следует принять за основу, чтобы оценить граничную меру опасного и вредного воздействия на человека производственной среды. В частности, оценку *риска* предусматривает основная директива Европейского Союза 89/391/ЕЕС, и подчинённые ей специальные директивы по безопасности труда на рабочих местах: 89/654/ЕЕС, 89/655/ЕЕС, 89/656/ЕЕС, 90/269/ЕЕС, 90/270/ЕЕС. Эту же цель преследуют директивы о защите работников от хими-

ческих, физических и биологических рисков: 98/24/EC, 2000/54/EC, 2002/44/EC. Основные положения анализа, управления и оценки *риска* включены также в следующие международные стандарты: стандарт управления окружающей средой ISO 14001 («*Environmental management systems standards*»); стандарт качества ISO 9001 («*Quality systems: Model for quality assurance in design, development, production, installation and servicing*»); система управления профессиональным здоровьем и безопасностью труда OHSAS 18001 («*Occupational Health and Safety Assessment series*»). Документы Европейского сообщества «ЗДОРОВЬЕ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРУДА» (EC DOC/05/20/97) предусматривают общий подход к оценке существующих на рабочем месте рисков. Эти положения и рекомендации отображены в «*GUIDANCE ON RISK ASSESSMENT AT WORK, Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996–2000*». Политику в области безопасности труда и охраны здоровья определяют также «Основные направления систем управления безопасностью труда и охраны здоровья» (ILO–OSH 2001) МОТ. Европейский Союз даёт своё видение дальнейших действий и приоритетов в области безопасности труда в документе «Приспособление к переменам в труде и обществе: новая стратегия безопасности труда и охраны здоровья Сообщества 2002–2006».

В России с середины 90-х годов Минздрав РФ (департамент Госсанэпиднадзора) и Межведомственный научный совет по экологии человека и гигиене окружающей среды прилагают усилия по разработке и внедрению методологии оценки *риска* в практику оценки воздействия вредных факторов на здоровье населения и осуществления социально-гигиенического мониторинга. Россия ратифицировала Конвенцию МОТ № 148 «О защите трудящихся от профессионального риска, вызываемого загрязнением воздуха, воздействием шума и вибрацией на рабочих местах». Кроме того, приняты некоторые организационные меры, способствующие развитию и применению методологии *риска* в разных областях, но они носят разрозненный ведомственный характер, так как сегодня нет единого подхода к оценке, анализу риска и его нормированию для разных факторов опасности.

Международный стандарт *OHSAS 18001* «Системы управления охраной здоровья и безопасностью персонала», и российский стандарт ГОСТ Р 51897–2002 «Менеджмент риска. Термины и определения», трактуют риск, как *сочетание вероятности нежелательного события и тяжести его последствий*.

Таким образом, для определенного человека уровень риска зависит от вероятности и времени его нахождения в зоне действия опасного фактора и тяжести возможного ущерба.

1. Степень тяжести возможного ущерба;

- *легкий (устрашимый) ущерб или нанесение вреда здоровью;*
- *серьезные (неустрашимые) ущербы или нарушение здоровья;*
- *смертельное поражение;*

2. Вероятность нанесения ущерба, которая зависит от:

- *частоты и продолжительности воздействия опасности на персонал;*
- *вероятности возникновения опасной ситуации;*
- *защищенности работника.*

Исходя из выше изложенного, алгоритм изучения рисков в области спорта будет включать в себя три обязательных компонента:

Анализ риска – *базируется на идентификации опасностей, включающей в себя процессы – определения номенклатуры опасностей, присущих конкретным видам спорта, их временной и пространственной локализации на спортивных объектах.*

Оценка риска – *дает количественное представление о последствиях спортивно-тренировочного процесса на организм спортсмена в определенный период времени.*

Управление риском – *решает стратегическую задачу минимизации риска нанесения ущерба здоровью спортсменов, посредством разработки, принятия и реализации управленческих, организационных, научно-методических и инженерно-технических решений.*

Из этого следует, что процесс объективной оценки риска повреждения здоровья в спортивной среде очень сложен и многогранен, т.к. сильно меняется в

различных видах спорта и напрямую зависит от возраста и уровня подготовленности спортсменов.

Процесс *идентификации опасностей*, представляет собой первый и важнейший этап анализа риска.

Идентификация опасностей, присутствующих на спортивном объекте. При этой процедуре необходимо обратить внимание на проблемы, которые возникают в результате неправильной организации тренировочного (соревновательного) процесса и которые обычно воспринимаются как сами собой разумеющиеся или смирятся с ними. Эти проблемы могут создавать способ, каким реализуется работа либо по заданию тренера, либо по инициативе спортсмена. Например, есть упражнения, которые требуется выполнить очень быстро или в неудобной позе, в результате чего могут быть вызваны острые боли и получены растяжения. Следовательно, необходимо выявить опасности, известные по предыдущему опыту, и обдумать действия, которые необходимо применить для уменьшения возможных негативных последствий при выполнении нового вида работ. В соответствие с п. 4.3 документа Европейского Содружества «*Guidance on risk assessment at work*», проводя общую оценку, надо принимать во внимание возможные случаи неординарных ситуаций. Они могут быть связаны с положением тела, взаимодействием между спортсменом и инвентарем, подъемом тяжестей, умственной и физической усталостью, помехами и дискомфортом (синдром «неблагоприятного здания», плохое освещение, загрязнение воздуха от источников, не связанных с рабочим местом, плохие отношения между людьми, оскорбления, влияние биоритмов, неприятные запахи и др.) [150].

Характер и размещение спортивных помещений:

- опасные поверхности (острые края, выступы);
- тренировки на высоте;
- упражнения, которые связаны с неудобными движениями/позами;
- ограниченное пространство (например, необходимость работать между закреплёнными частями гимнастических брусьев);
- скольжение (влажные или другие скользкие поверхности);

- стабильность (монотонность) тренировочного процесса;
- влияние использования средств индивидуальной защиты на другие аспекты;

- методы тренировок;
- вход и работа в ограниченных помещениях.

Взаимодействие спортивной среды и человеческих факторов:

Зависимость системы безопасности спортсмена от:

- необходимости получать и точно обрабатывать информацию;
- знаний и способностей тренерского персонала;
- норм поведения спортсменов;
- хорошей коммуникации;
- отклонений условий безопасности или изменений процедур безопасности во время занятий спортом;
- пригодности средств индивидуальной защиты;
- слабой мотивации соблюдать технику безопасности;
- эргономических факторов (соответствие конструкции тренажеров и спортивного инвентаря антропометрическим и физиологическим показателям работника).

Психологические факторы:

- характер занятий (интенсивность, монотонность);
- размещение тренировочного места (работа в одиночестве);
- неопределённость и конфликтные ситуации;
- обстоятельства, влияющие на тренировки и выполнение заданий, принятие решений;
- контроль тренировок (слишком тщательный или недостаточный);
- реакция в случае ЧС.

Организация тренировочного процесса:

- факторы, определяющие тренировочный процесс (например, изменяющиеся в течении суток);

- эффективная система управления и организация, планирование, наблюдение и контроль мероприятий по безопасности тренировочного процесса;
- эксплуатация спортивного оборудования;
- соответствующие мероприятия для предотвращения происшествий и аварий.

Другие факторы:

- опасность слишком низкого или высокого атмосферного давления;
- плохие климатические условия;
- работа вблизи воды или под водой.

Работники и другие лица, подверженные риску:

- работники, занятые на спортивном объекте (уборщики, эксплуатационники, временные работники и т. д.);
- работающие по договору (работники других организаций);
- самозанятые лица;
- студенты, ученики и обучаемые;
- посетители;
- аварийные службы;
- работники лабораторий.

В настоящее время, в соответствии с международным стандартом ИСО 14123-2-98 и ГОСТ Р 51333-99, сформировалась специальная область знаний *идентификация опасностей* – выявление номенклатуры опасностей, их временной и пространственной локализации. Вопросу идентификации опасностей уделяется первостепенное значение, т.к. эта процедура является ключевым моментом оценки критерия производственной безопасности профессиональной деятельности в спорте.

3.4.2. Профессиональные риски с позиции спортивной медицины

Воспитание спортсменов высшей квалификации – чрезвычайно сложный многофакторный процесс, основанный на методологии физического воспита-

ния и практике тренировочного процесса, а также на самых современных достижениях медико-биологической науке [200]. С медико-биологических позиций, тренировочный процесс – это активно воздействующий физический раздражитель практически всех функциональных систем организма. Физическая тренировка с большим объемом и с высокой интенсивностью выполняемой работы – вызывает в организме резкие возмущения и компенсаторные сдвиги. При отсутствии медико-биологического контроля и неправильном построении тренировочного процесса в организме наступает декомпенсация, сопровождающаяся истощением энергетических, пластических структур и механизмов, что сопровождается угнетением активности ферментативной и нервной системы. Эти физиологические сдвиги в тренировочном процессе не должны превышать адаптационных возможностей организма, т.к. могут сопровождаться срывом компенсаторных механизмов и необратимыми нарушениями физиологических функций [212].

Спортивная тренировка направлена на увеличение способности организма адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. Подвергая мышцы всё возрастающим экстремальным нагрузкам, спортсмены стимулируют в организме восстановительные процессы, компенсирующие воздействие нагрузок, увеличение которых связано с достижением выносливости выше исходного значения. Такие тренировки мышц приводят, при условии соответствующего питания и кровоснабжения, к увеличению мышечной массы. Похожий механизм работает и в случае развития гибкости, выносливости, скорости. Но физиологические возможности организма не безграничны. В реальных условиях главным лимитирующим звеном в системе транспорта кислорода при интенсивной мышечной работе становится работа сердечно-сосудистой системы и кислородная емкость крови. Частота сердечных сокращений человека может достигать своего физиологического предела 185–210 ударов в минуту, если скорость циркуляции крови возрастает в 5–6 раз. В этих условиях организму необходим больший сердечный выброс, ведущий к формированию так называемого спортивного сердца с физиологической дилатацией полостей и гипер-

трофией стенок желудочков. В условиях компенсации эти изменения создают возможность индивидуального увеличения ударного объема – количества крови, выбрасываемого сердцем за одно сокращение. Термин «спортивное сердце» не означает, что оно сильное и тренированное. Он свидетельствует о том, что имеется гипертрофия миокарда на фоне отставания в росте системы коронарных артерий. При этом отсутствие должного медико-биологического контроля в спорте высших достижений приводит к необратимым гемодинамическим изменениям в сердце и трагическим последствиям.

Все клетки крови развиваются из общей полипотентной стволовой клетки крови (СКК) в эмбриогенезе и после рождения. Плазма составляет 55–60% объема крови, форменные элементы – 40–45%. Плазма крови представляет собой жидкое (точнее, коллоидное) межклеточное вещество. Она содержит 90% воды, около 6,6–8,5% белков и других органических и минеральных соединений – промежуточных или конечных продуктов обмена веществ, переносимых из одних органов в другие. К основным белкам плазмы крови относятся альбумины, глобулины и фибриноген. Кровь и лимфа вместе с соединительной тканью образуют т.н. внутреннюю среду организма. Они состоят из плазмы (жидкого межклеточного вещества) и взвешенных в ней форменных элементов. Эти ткани тесно взаимосвязаны, в них происходит постоянный обмен клеточными элементами, а также веществами, находящимися в плазме. Популяция клеток крови обновляющаяся, с коротким циклом развития, где большинство зрелых форм являются конечными (погибающими) клетками [64].

Более половины из 10 миллиардов нейронов нервной системы сосредоточены в больших полушариях головного мозга и составляют 1/46 общей массы тела. Мозг контролирует работу 10¹⁵ клеток в организме. Каждая клетка многомерна, поэтому количество информации, которой они оперируют, во всем организме подсчитать не удастся. Но вся клеточная масса располагается и функционирует не хаотично, а по определенным физиологическим законам, подчиняясь иерархическому принципу. Функции головного мозга связаны с его кро-

воснабжением, и, в обычных условиях, за минуту через мозг протекает около 750 миллилитров крови.

Гармоничное взаимодействие систем организма зависит от соответствующего обеспечения его энергозатрат за счет кислорода, участвующего во внутриклеточном окислении питательных веществ и окислительного фосфорилирования. Осуществляется выработка энергии для обеспечения движения, синтеза сложных химических соединений, секреции и экскреции, умственной деятельности, поддержания температуры тела и др. В экстремальных условиях – при тренировках и соревнованиях спортсменов, потребность в кислороде значительно возрастает. Спортивные результаты во многом зависят от обеспеченности тканей организма кислородом через эритроциты крови, различающиеся по количеству и скорости переноса кислорода. Чем быстрее идет оксигенация, тем выше разность потенциалов, тем сильнее уменьшается проницаемость (в тысячи раз). В капиллярах – к мембране эритроцита прижимаются отрицательные заряды, имеющиеся на аминокислотных цепочках встроенного в мембрану гликофорина, и нейтрализуют расположенные на ее внешней поверхности положительные заряды, при этом проницаемость восстанавливается. Такой механизм объясняет те особенности строения и функционирования кровеносной системы, биологическая целесообразность которых ранее была неясна. В частности, роль самих эритроцитов, малый по сравнению с их диаметром диаметр многих капилляров, наличие гликофорина в мембране эритроцитов. Анализ физиологических данных о снабжении клеток кислородом показывает, что клетки способны регулировать неспецифическую проницаемость своей цитоплазматической мембраны, причем диапазон изменений может 100-кратным. Неспецифическая проницаемость цитоплазматической мембраны определяется количеством долгоживущих сквозных пор в липидном матриксе мембраны, число которых регулируется изменением трансмембранного электрического поля. Исследование влияния внешних физико-химических воздействий на проницаемость позволяет уточнить молекулярный механизм саморегуляции, а также предложить способы коррекции ее нарушений. Поскольку количество пор в мембране, а значит и ее

неспецифическая проницаемость, зависят от напряжения, имеющегося в ней электрического поля, адсорбция на мембране крупных молекул может влиять на механизм саморегуляции проницаемости, изменяя эффективную толщину мембраны и, соответственно, поле в ней. Присутствие в плазме крови поверхностно-активных веществ, адсорбирующихся на внешней поверхности мембраны эритроцита, препятствует уменьшению проницаемости мембраны в конце его оксигенации.

Методом сканирующей электронной микроскопии установлено, что попадание антиоксидантов в мембрану эритроцитов сопровождается изменениями их формы. Показано, что в области низких концентраций (10^{-7} - 10^{-5} М) Ф-1 проявляет свойства тренирующего агента, а в высоких концентрациях (10^{-4} - 10^{-3} М)-вызывает трансформацию эритроцитов в кап-формы; в случае производных ряда 5-ГБИ выявлено эхиноцитогенное действие. Ключевую роль в активности гемоглобина играет ион железа, расположенный в центре молекулы протопорфирина. Соединение с этим ионом посредством двух координационных связей и двух связей, образовавшихся вследствие замещения водорода, превращает протопорфирин в гем, структура которого расположена в одной плоскости. В процессе переноса кислорода гемоглобином O_2 обратимо связывается с гемом, при этом валентность железа не изменяется. Каждая из его четырех белковых цепей несет по кислородному адаптеру. Кроме того, он транспортирует другое важное соединение – окись азота. В 1997 году Джонотан Стэмплер (США) выдвинул версию, что с помощью окиси азота регулируется количество кислорода, которое должно быть доставлено в мышечную ткань. Регуляция газообмена сопряжена с защитой клеток и тканей от гипероксидации. Сложная система транспорта кислорода в ткани и значительная разница в парциальном напряжении кислорода, ею поддерживаемая – на первый взгляд парадоксальна. Но одним из предназначений этой системы является защита клетки от избыточного поступления кислорода в ткани. Если бы действовал механизм обычной диффузии, – напряжение кислорода в тканях очень скоро сравнялось бы с pO_2 в окружающем воздухе. Однако кислород в обычных условиях жизнедеятельности

организма не попадает в клеточное ядро, где хранится генетический материал, который может быть поврежден свободными радикалами кислорода. Во многих клеточных структурах, окруженных мембранами, pO_2 равно практически нулю. Предохраняет от повреждающего действия кислорода эритроцит, гемоглобин которого связывает и удерживает кислород. Даже в мембрану митохондрии кислород поступает строго дозированно, в обмен на выделяющуюся углекислоту во время открытия неспецифических пор мембран [139]. Организм защищается от избыточного поступления O_2 в связи с его способностью оказывать токсическое воздействие на живой организм и окислять все живое. Кислород может вызвать повреждение живых клеток, активировать синтез стрессогенных белков, что и наблюдается при экстремальных нагрузках на организм.

При чрезмерных физических нагрузках и соответствующем изменении внешнего дыхания в тканях развивается кислородный дефицит, ведущий к катастрофическим последствиям. Если незначительные запасы кислорода истощаются, наступает опасная тканевая гипоксия. Важным является восстановление нормальной доставки кислорода в мозг и почки, с механизмами саморегуляции, защищающими от избыточного поступления кислорода и разрушения мембран клеток. Но в этих органах кислород не депонируется, как в мышцах. При ишемии мозга может развиваться феномен не восстановленного кровообращения, вызывающий гибель нервных клеток.

Патологическое снижение pCO_2 (гипокапния, газовый алкалоз) может возникать при нормальной оксигенации крови, как это имеет место в случае гипервентиляции альвеол легких при учащении дыхания (нередкая ситуация у спортсменов). Гипервентиляция практически не увеличивает переход кислорода из альвеол в кровь, но способствует избыточному выведению углекислого газа. От концентрации CO_2 в крови зависят степень дилатации мозговых артерий и тонус периферических вен, поэтому гипокапния сопровождается снижением венозного возврата крови к сердцу, величины сердечного выброса и АД. Одновременно уменьшается мозговой кровоток, что проявляется головокружением, парестезиями, затемнением сознания вплоть до обморока (синдром ги-

первентиляции). Нарушения газообмена при изменениях внешнего дыхания могут быть обусловлены снижением проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран для газов (диффузионная недостаточность), недостаточным обменом воздуха в альвеолах при их сниженной или неравномерной вентиляции (вентиляционная недостаточность), а также нарушением вентиляционно-перфузионных отношений. Диффузионная дыхательная недостаточность из-за значительных различий в диффузии O_2 и CO_2 через альвеолярно-капиллярные мембраны приводит к выраженной гипоксемии, стимулирующей вентиляцию и сочетающуюся поэтому с гипокапнией. Значительная степень гипоксемии может проявляться диффузным цианозом, нарастающим при физической нагрузке. Первичное нарушение газообмена на уровне клеток наблюдается главным образом при воздействии ядов, блокирующих дыхательные ферменты. В результате клетки утрачивают способность утилизировать кислород (артериовенозная разница по кислороду при этом отпадает, т.к. венозная кровь богата кислородом) и развивается резкая тканевая гипоксия, приводящая к структурной дезорганизации субклеточных и клеточных элементов, вплоть до некроза. Нарушению клеточного дыхания может способствовать витаминная недостаточность, например дефицит витаминов B_2 , PP, являющихся коферментами дыхательных ферментов [16].

Возможность человека к выполнению физической работы оценивается показателем – *максимального потребления кислорода* (МПК). Чем оно больше, тем большую мощность способен развить человек при выполнении физической нагрузки. Подсчитано, что, например, у олимпийских чемпионов по бегу К. Кейно и П. Болотникова – МПК достигало более 80 мл O_2 /кг мин. В обычных условиях у большинства людей МПК не превышает 25 мл O_2 /кг мин. Поскольку обычный человек при продолжительных тренировках может увеличить МПК не более, чем на 25%, постольку большинству людей, даже ценой невероятных усилий, не удастся достичь результатов этих высококвалифицированных спортсменов.

Увеличение составляет у обычного человека (МПК=30) – в 10 раз, у талантливого спортсмена (МПК=80) – в 20 раз». В спортивных соревнованиях, например при беге на длинные дистанции эритроциты быстро насыщаются кислородом, и это насыщение вскоре достигает предельной нормы, которую далеко не компенсирует их воспроизводство за счет активации кроветворения. В этих условиях сердце и легкие работают на полную мощь, до предела расширяются сосуды, кровь движется с максимальной скоростью. Кровь, кроме сердца, мощно нагнетают сокращающиеся при движении мышцы, особенно мышцы ног. В капилляры альвеол легких непрерывно всасываются преимущественно крупные пузырьки газа, которым соответствует повышенный уровень энергетического возбуждения эритроцитов. Это подвергает тяжелому испытанию клетки эндотелия. Резко нарастает энергообмен клеток интимы аорты и крупных артерий. Благодаря высокой скорости кровотока, зона активного сброса эритроцитами энергии переносится к малым артериям и капиллярам. Их клетки менее устойчивы к увеличению активности свободно-радикального окисления, которое возрастает непрерывно и повсеместно. Свободные радикалы запускают множество цепных разветвленных химических реакций, которые способны повреждать целые участки внутренней поверхности сосудов.

Организм обеспечивается энергией во многом за счет клеточного дыхания. Химические способы наработки энергии в организме действительно сопряжены с органическим синтезом, который химическая энергия призвана поддерживать. Энергетический уровень организма поддерживается реакциями на уровне мембраны клеток и мембран клеточных митохондрий, где активируются процессы *свободнорадикального окисления неэстерифицированных жирных кислот* (СРО НЖК) этих мембран. В миллионах ядросодержащих клетках число митохондрий исчисляется сотнями и даже тысячами. Биологическое окисление в них обеспечивают электроны. Есть мнение, что основу энергообразования в клетке может обеспечивать СРО НЖК в «электронно-протонной плазме», формируемой при участии атомов железа. Следовательно, энергетика может оцениваться по количеству свободных электронов, рождаемых при клеточном дыхании, по-

скольку в других организменных процессах электроны только поглощаются [202].

Существуют другие уровни наработки энергии. Второй уровень энергетики связан с ферментативными биохимическими реакциями, в результате которых образуется *аденозинтрифосфат* (АТФ). Эти процессы поддерживаются электронами и кислородом, которые производятся только при СРО НЖК клеточных мембран. Сегодня такую энергетику легко контролировать, оценивая спектры аутофлуоресценции или методами биохемилюминисценции (аутофлуоресценция). В целом, образование энергии в клетках стимулируется за счет дыхания, электромагнитного фонового излучения Солнца, искусственного электромагнитного излучения и при употреблении специальных пищевых продуктов. Среди названных факторов дыхание является главным. Остановка дыхания парализует работу электронных помп, что может вести к гибели клеток и, даже всего организма. Можно считать аксиомой зависимость энергетических ресурсов организма от активности дыхания.

Наблюдается нерациональное отношение между дыханием и внутренним обменом. Оптимальный режим энергетического конвейера у человека включается не до, а после физической нагрузки, вслед за повышением частоты сердечных сокращений и дыхания. Это общий принцип функционирования внешнего дыхания – оно усиливается только при возникновении энергодефицита в организме. До выхода на необходимый режим организм расходует энергии больше, чем получает, т. е. работает в долг. В случае выполнения легкой физической работы, организм находится в состоянии, близком к балансу электронной энергетики. Экстремальная работа выполняется с дефицитом энергетики, причем после нагрузки необходимо пополнение энергоресурсов за счет пассивного отдыха или сна, когда при дыхании возникает больше электронов, чем требуется для жизнедеятельности организма. Однако этот небольшой избыточный уровень энергетики почти на 50% тратит на пищеварение. Сейчас ведутся разработки рациональных технологий дыхания, должных обеспечить максимальное время работы клеток тканей и иммунной системы в наиболее благоприятных

условиях для реабилитации организма, особенно это актуально при занятиях спортом.

Замечено, что многие спортсмены тяжело переносят простудные заболевания. Руководствуясь привычными субъективными ощущениями, они продолжают тренироваться тогда, когда болезнь уже в разгаре, при отсутствии врачебного контроля. На фоне предельной физической активности происходит выброс стафилококков в кровь, что приводит к эндокардитам. Спортивная перегрузка, снижающая иммунитет, способствует поражению печени, поэтому заболеваемость гепатитами у спортсменов выше, чем средним в популяции.

У нетренированных и тренированных лиц различаются также запасы мощности миокарда. В одном случае сердце в покое перекачивает в минуту четыре литра крови, а при выполнении энергичной работы сердце может перегнать за то же время 20 литров. В другом случае при подобной работе увеличение «перекачки» составит всего около 6 литров. Таким образом, в первом случае регистрируется пятикратный «запас мощности», во втором – только полуторный. Если в первом случае резерва достаточно, чтобы обеспечить кислородом все ткани организма, то во втором – возникнет кислородный дефицит.

Неблагоприятные изменения, постепенно накапливающиеся в организме при экстремальных нагрузках в различных системах, включая систему кровообращения и крови, могут быть весьма опасными. Наибольшую опасность представляет *внезапная смерть* (ВС). Внезапной смертью в спорте считают смерть, наступившую не только в течение 1 ч, но и в течение 6–24 ч с момента появления первых симптомов. По данным регистра института Сердца в Миннеаполисе (*Minneapolis Heart Institute Foundation*) у спортсменов высокой квалификации с 1980 г. по 2006 г. были зарегистрированы 1866 случаев ВС в у представителей 38 видов спорта, 80% ВС – регистрировались во время тренировочных сборов и спортивных соревнований, 20% смертей произошли во время повседневной физической активности, отдыха или во сне.

Проблема ВС как результат занятий спортом известна более 2500 лет. Еще в 490 г. до нашей эры было известно сообщение: «Трагедия в Марафоне. Моло-

дой солдат-афинянин по имени Фиддипид умер после забега на длинные дистанции. Сенат отдал распоряжение провести расследование, выяснить причины смерти и определить виновных...» Определенные виды спорта, например, бокс, могут приводить к расстройствам здоровья сами по себе – в результате механической травмы. Врачи по-разному относятся к этому виду спорта. Так американский спортивный врач Энтони Джокл заявил, что «нокаут – единственный сегодня вид убийства, допустимый законом». По данным английского журнала «Euromed», сейчас около 2 тысяч боксеров являются либо нетрудоспособными инвалидами, либо перебивают в домах для душевнобольных, а с 1943-го по 2000-й годы на ринге погибло около 400 боксеров. Представитель Британской медицинской Ассоциации В. Натансон заявила: «Бокс является бесчеловечным видом спорта».

Предпосылками ВС у спортсменов могут быть генетические особенности конкретного человека. Так сотрудники больницы Гейдельбергского университета выявили генетические модификации, которые приводят к ослаблению сердечной мышцы, в частности профессором Уго Катус обнаружен генетический дефект в аминокислоте серин195, которая участвует в обеспечении сокращений сердца.

От ненасильственной смерти, вызванной заболеванием сердца и наступившей неожиданно или в течение 1 часа с момента возникновения симптомов острого заболевания, в США ежегодно погибает более 400 000 человек. К причинам синкопальных состояний у спортсменов относят, в частности, рефлекторные – нейро-медиаторные (вазовагальный, синокаротидный, языкоглоточный и др.). А также – первичные ортостатические, обусловленные вегетативной недостаточностью; нарушения ритма и проводимости, часто обусловленные неконтролируемым введением лекарств или других биологически активных веществ; наличие заболеваний сердца и легких; цереброваскулярный «синдром обкрадывания».

Фармакологические препараты, которые используются в спорте для достижения высоких результатов, но ведут к неблагоприятным последствиям, назы-

ваются допинговыми препаратами. Механизмы их негативного влияния на организм не всегда ясны, и причины смерти могут быть разные. Сейчас в «черном списке» Международного Олимпийского комитета находится более 140 препаратов, не считая их аналогов и заменителей, и методики «кровавого допинга». На ряд препаратов, таких как кофеин, прямого запрета нет, однако ограничен уровень содержания присутствующих в них веществ в организме спортсмена. Считается, что абсолютно безвредного препарата не существует, так как любой из них, особенно стимулирующей направленности, потенциально опасен и может стать не только причиной ухудшения состояния здоровья спортсмена, но и его смерти.

Замечено, что в группе риска ВС большинство составляют не молодые, а более опытные спортсмены, часто пользующиеся без ведома врача средствами повышающими выносливость организма. Среди таких средств отмечается преобладание фармакологических препаратов, действие которых направлено на компенсацию тех или иных функций организма спортсмена. Некоторые из них могут быть отнесены к допингам из-за их отягощающих последствий для организма. Первая зарегистрированная смерть от употребления фармакологических препаратов в спорте произошла в 1879 году, когда во Франции английский велосипедист умер от передозировки амфетаминов прямо во время гонки.

Потенциально опасными для здоровья спортсмена являются стероиды. Однако из-за необходимости пройти через сито допингового контроля спортсмены отыскивают все новые и новые препараты, а усилия по контролю не всегда оперативны. Анаболические стероидные гормоны стимулируют рецепторы молекул в мышечных клетках, которые активизируют специфические гены для производства протеина, они также влияют на ферментативную систему, участвующую в белковом обмене, подстегивая его синтез и подавляя распад. Вследствие этого растет мышечная масса. Кортизол и родственные ему гормоны, синтезируемые корой надпочечников, имеют свои рецепторные участки в клетках скелетных мышц. Кортизол вызывает распад протеина и выделяется в процессе упражнений для того, чтобы усилить использование белка в качестве горючего.

Кроме того, ему свойственна функция подавления воспалительных процессов в мышечных волокнах при травмах. Прием анаболических стероидов снижает секрецию тестостерона. Люди, прекращающие их прием, имеют меньшее количество тестостерона в организме, чем раньше. Реальным эффектом анаболических стероидов является создание «психосоматического состояния», характеризующегося ощущением комфорта, эйфории, ростом агрессивности и повышением переносимости стрессов, что и позволяет спортсменам тренироваться с большими нагрузками. Однако, по мнению доктора Фейхи, влияние стероидов на спортивные достижения еще не ясно. Тщательные исследования часто приходят к противоречивым заключениям. В экспериментах, обнаруживших положительные результаты действия стероидов, вес тела повысился в среднем на 1,8 кг, а сухая масса возросла на 2,7 кг (разница между этими двумя цифрами показывает потерю жира). Результаты в жиме лежа увеличились на 6,8 кг, а в приседаниях – на 13,6 кг (указаны средние цифры). Но почти во всех экспериментах не удалось продемонстрировать увеличение потребления кислорода или повышения выносливости. Стероиды, усиливая синтез белка в организме, увеличивают толщину элементов миофибрилл (актина и миозина), ответственных за мышечное сокращение. Это достигается только при сопутствующем тяжелом тренинге и соответствующем белковом питании. К росту объемов мускулатуры приводит также эффект гиперволемии – увеличения объема крови. Показано, что в течение двух-трех недель после начала терапии анаболическими стероидами общий объем крови увеличивается на 10–20%. Полагают, что при использовании анаболических стероидов увеличивается число митохондрий в мышечных клетках, за счет чего клетки получают повышенную способность утилизировать кислород в ходе тяжелого тренинга, увеличивая в итоге выносливость. Не менее существенным может быть возрастание уровня кортизола (стрессового гормона), вырабатываемого надпочечниками, гемоглобина в крови (главный кислородтранспортный фактор), что также увеличивает выносливость. Стероиды вызывают некоторое повышение *артериального давления* (АД), что ведет к расширению просвета кровеносных сосудов и повышению притока крови к ра-

ботающим мышцам. При этом спортсмены ощущают лучшее наполнение мышц, что именуется «стероидной накачкой». Существуют неопровержимые доказательства неблагоприятного влияния стероидов на печень, особенно при пероральном приеме. Есть также данные о том, что опухоли печени вызываются анаболическими стероидами, содержащими 17-альфа-алкильную группу. Обычно доброкачественные опухоли рассасываются после прекращения приема стероидов, которые могут инициировать дегенерацию сосудов, поскольку на протяжении курсовых приемов этих препаратов намечается повышение общего уровня холестерина, в то время как концентрация липопротеинов высокой плотности («хороший» холестерин) падает ниже нормального уровня. Это состояние чревато также постепенной дегенерацией сосудов, что ведет к аневризмам, сердечным приступам и даже прогрессирующим заболеваниям сердца. Распространенный побочный эффект стероидов – задержка в организме натрия с последующей избыточной задержкой воды и отеками. У большинства атлетов это выражается в повышении объемов тела и сглаживании рельефа. Этот припухший вид – наиболее заметный признак, по которому можно и без допингового контроля определить, что атлет пользуется стероидами. Задержка натрия и воды, нередко приводит к внезапным острым приступам повышения АД. Накоплена доказательная база о выраженном отрицательном влиянии анаболических стероидов на гормональный статус человека, сопровождающийся нарушением половых функций, снижением репродуктивной активности и физического долголетия.

Причиной ВС может быть механизм влияния анаболических стероидов на свертывающую систему крови. Они связываются рецепторами на поверхности тромбоцитов, что приводит к активации и запуску процессов свертывания и образования тромба. *Dickerman R.D.* пишет, что в большинстве случаев внезапная смерть бодибилдеров связана с тромбоэмболиями.

В группу гормоноподобных веществ входят *эритропоэтины* (ЭПО). Главными факторами центрального механизма, ограничивающего возможности сердечно-сосудистой системы при выполнении физических нагрузок, являются:

сердечный выброс, жесткость артериальных сосудов, депонирование крови в мышцах и емкостных сосудах (венозный возврат). Существует и периферический лимитирующий механизм, связанный с доставкой кислорода из эритроцита к митохондриям мышечных клеток, который включает в себя: содержание кислорода в капиллярной крови, сродство кислорода к гемоглобину в капиллярах, скорость капиллярного кровотока и число функционирующих капилляров. Периферический лимитирующий механизм пытаются обойти использованием ЭПО, хотя иногда он становится причиной смерти (в 1987 году при его использовании погибло 20 европейских велогонщиков). По мнению экспертов, применение больших доз ЭПО в сочетании с обезвоживанием ведет к резкому увеличению числа эритроцитов, фатальному сгущению крови и тромбоэмболиям. По мнению Л. Маркова (1996): «Сам по себе элитный, профессиональный спортсмен, кроме пользы, человеку принести не может. Однако его можно сравнить с сильнодействующим лекарством: стоит превысить дозировку, и польза обернется вредом». ЭПО – один из гормонов почек, входит в группу анаболических гормонов и гормоноподобных веществ. Для спорта имеет значение, что гормон роста (соматотропин) вызывает рост мышечной массы и силы, упрочнение сухожилий и связок, а ЭПО ускоряет созревание эритроцитов и синтез гемоглобина. Эритропоэтин-альфа (эпрекс – зарегистрирован в РФ в 2001 г.) в лечебной практике назначается внутривенно или подкожно от 1 до 3 раз в неделю. В конце 90-х годов прошлого века был создан более удобный для клинической практики стимулятор эритропоэза – дарбэпоэтин-альфа (аранесп), который был зарегистрирован в США и Европейском Сообществе в 2001 году, а в Российской Федерации – в 2007 г. [44, 139].

ЭПО – физиологический стимулятор эритропоэза, по химическому строению являющийся гликопротеином, он активизирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. Секреция ЭПО почками усиливается при кровопотере, различных анемических состояниях (железо-, фолат- и В12-дефицитных анемиях, анемиях, связанных с поражениями костного мозга и др.), при ишемии почек (например, при травматическом шоке),

при гипоксических состояниях. ЭПО контролирует образование эритроцитов из стволовых клеток костного мозга в зависимости от потребления кислорода. Секреция ЭПО почками усиливается под влиянием глюкокортикоидов, что служит одним из механизмов быстрого повышения уровня гемоглобина и кислородоснабжающей способности крови при физических нагрузках и стрессовых состояниях. Уровень гемоглобина и количество эритроцитов в крови повышаются уже спустя несколько часов после введения экзогенного ЭПО, которое вызывает усиленное потребление костным мозгом железа, меди, витамина В12 и фолатов. Это приводит к снижению уровней железа, меди и витамина В12 и транспортных белков – ферритина и транскобаламина в плазме крови. Определяющим в образовании ЭПО является кислородный режим в целом организме и, в частности, в почках. Структурной основой для выполнения этой функции является гемсодержащий белок – цитохром. Оксиформа этого белка тормозит выработку индуцируемого гипоксией фактора (ИГФ-1), что происходит при снижении давления в почках от 20 до 40 мм рт.ст. Восстановленная форма цитохрома приводит к нарастанию активности ИГФ-1, вследствие чего развивается экспрессия ЭПО. Через активацию фермента фосфолипазы, которая увеличивает активность простагландинов, происходит стимуляция выработки ЭПО [236].

Структура ЭПО человека – это полипептид молекулярной массой 34 000 дальтон, содержащий молекулы сахаров. Молекула ЭПО состоит из аминокислот. Рекомбинантный (синтетический) ЭПО человека, полученный методом генной инженерии (общепринятые в научной литературе аббревиатуры *rHuEPO*, *r-HuEPO*, *rhuEPO*, *rEPO*), идентичен по аминокислотному составу естественному ЭПО человека. Вместе с тем, имеются незначительные отличия по составу гликозидных фрагментов. Эти отличия определяют кислотно-основные свойства всей молекулы гормона. Применение ЭПО запрещено Международным Олимпийским Комитетом.

Можно заметить проявление золотой пропорции – числа Фидия (зол сеч) в строении молекулы ЭПО: масса цепочки из 165 аминокислотных остатков со-

составляет около 60% массы ЭПО, а 40% остается на углеводный компонент. Четыре цепочки углеводов расположены в стороне от области связывания с рецептором, но благодаря протяженности и гибкости они прикрывают значительную часть молекулы ЭПО. При этом в отличие от аминокислотной последовательности, сохраняющей строгую стабильность, углеводный компонент молекулы может меняться. Наиболее наглядно это показано для углеводов, присоединяющихся к N-терминалу молекулы ЭПО. Олигосахариды данного региона могут содержать 2, 3 или 4 ответвления, каждое из которых заканчивается отрицательно заряженными молекулами сиаловых кислот (остальная часть молекул олигосахаридов нейтральна). Углеводы, связанные с O-терминалом, также содержат от 0 до 2 сиаловых кислот. Учитывая тот факт, что с N-терминалом связаны 3 молекулы углеводов, способных нести до четырех сиаловых кислот, и одна молекула, несущая до 2 сиаловых кислот связана с O-терминалом. Максимально возможная сумма сиаловых кислот составляет 14. Исследования рекомбинантного человеческого ЭПО-альфа показывают наличие его изоформ, содержащих от 9 до 14 сиаловых кислот. Известно, что углеводный компонент молекул может влиять на их секрецию клетками, иммуногенность, конформационную структуру, стабильность и биологическую активность.

Исследование активности ЭПО, содержащего различное количество сиаловых кислот, показало, что степень сиалирования влияет на связывание с рецептором и длительность циркуляции белка. Одна из созданных молекул, содержащая 2 дополнительные цепи в N-терминале (всего 5 цепей), сохраняла присущую ЭПО третичную структуру и центр связывания с рецептором. В то же время эта молекула имела не 14, а 22 сиаловых кислоты и несколько измененную аминокислотную последовательность, позволившую присоединить дополнительные углеводные цепи. Она была тяжелее природного ЭПО (37100 дальтон) и несла отрицательный заряд, благодаря дополнительным сиаловым кислотам. Полученный гликопротеин получила название *новый эритропоэз стимулирующий протеин* (НЭСП), который в сравнении с рекомбинантным ЭПО

вызывает более быстрое и длительное увеличение уровня гемоглобина, существенно дольше циркулирует в крови после однократного назначения. В клинической практике было показано, что назначения дарбэпоэтина-альфа (препарат НЭСП) в дозе 2,25 мкг/кг 1 раз в неделю у пациентов при анемии после химиотерапии в сравнении с плацебо значительно (с 52% до 27%, $p=0,001$) снижает потребность в заместительных гемотрансфузиях и вызывает нормализацию уровня гемоглобина (66% против 24%, $p=0,001$). Урежение введения дарбэпоэтина-альфа с 1 раза неделю до 1 раза в 2 недели – не снижает эффективности стимуляции кроветворения. Дальнейшие исследования были проведены с целью проверки его способности корригировать уровень гемоглобина в фиксированной дозе. Доза дарбэпоэтина-альфа 200 мкг 1 раз в 2 недели эффективно повышала уровень гемоглобина при анемии. Успехи в разработке стандартизированной 2-х недельной схемы применения дарбэпоэтина-альфа способствовали дальнейшей модификации режимов введения – однократно в 3 и 4 недели. Эффективным может быть также введение: один раз в неделю в дозе 2,25 мкг/кг массы тела или один раз в 3 недели в дозе 500 мкг. Эффективность его была изучена и у некоторых больных, не получающих цитостатики. В этом случае эритроидные предшественники костного мозга обладают повышенной чувствительностью к проапоптотическим стимулам, что приводит к их гибели на ранней стадии продукции эритроцитов. ЭПО, оказывая антиапоптотическое действие на эти клетки, предохраняет их от гибели и в комбинации с *гранулоцитарным колониестимулирующим фактором* (ГКФ) снижает выраженность анемии [282].

В спортивной медицине максимально действенная и безопасная доза препарата еще не определена. Недостаточно разработаны и способы контроля применения ЭПО спортсменами. Не определена степень риска вследствие применения рекомбинантного ЭПО. *Rh-EPO* является хорошо переносимым фармакологическим препаратом, который практически не имеет побочных эффектов. Однако передозировка ЭПО и его неконтролируемое применение могут привести к увеличению вязкости крови и, следовательно, к увеличению риска возникно-

вения тромбоза и нарушений в системе кровоснабжения сердца и мозга. Опасность возникновения указанных побочных эффектов ЭПО возрастает при проведении тренировок в условиях гипоксии гор, а также при обезвоживании организма [237].

Международный союз велосипедистов использует критерий максимального значения гематокрита (50 объемных % для мужчин). Международная федерация лыжного спорта в качестве такого критерия установила максимально допустимые значения гемоглобина (16,5 г% для женщин и 18,5 г% для мужчин). В случае превышения указанных предельных величин, установленного при проведении контрольной процедуры проверки до соревнований, соответствующий спортсмен отстраняется от участия в соревнованиях в целях защиты его здоровья. Однако и гемоглобин, и гематокрит – это показатели, на которые оказывают воздействие многие факторы. В частности, они могут существенно изменяться даже после одной тренировки на выносливость среднего объема. Кроме того, эти показатели характеризуются значительной индивидуальной вариабельностью. Поэтому даже превышение величины гематокрита более 50 объемных % не может служить доказательством факта злоупотребления ЭПО. Предложен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией для определения приема запрещенного допингового ЭПО. Проверена гипотеза о влиянии ЭПО на систему АДМА–ДДАГ–НО-синтазы – *асимметричный диметиларгинин (АДМА), диметиларгининдиметиламиногидролаза (ДДАГ)*, – изменения в которой могут быть косвенными биохимическими маркерами приема спортсменами запрещенного препарата ЭПО. Установлено, что концентрация в моче биохимических маркеров в контрольной группе варьировала в пределах 10–40 мкг/мл для АДМА и СДМА, и 0,5–10 мкг/мл для аргинина и цитруллина. Показано, что по сравнению с референсными значениями, уровень АДМА, СДМА, аргинина и цитруллина был достоверно повышен: 40–270 мкг/мл, 40–240 мкг/мл, 10–60 мкг/мл и 12–140 мкг/мл соответственно – после однократного внутривенного введения 2000 МЕ/день рекомбинантного ЭПО-альфа (эпокрин) двум добровольцам.

Сделан вывод, что одновременное повышение уровня аргинина, метиларгининов и цитруллина может служить косвенным маркером злоупотребления ЭПО спортсменами. Данный метод рекомендован для использования в качестве быстрого скринингового анализа.

Для спортивной медицины может быть перспективным генетический способ повышения снабжения тканей кислородом в экстремальных условиях. Он родился из наблюдения за результатами золотого medalиста в лыжных гонках финского спортсмена Ээро Мянтюранта (Инсбрук, 1964), оказавшегося генетическим мутантом. В крови финского лыжника было на 25–50% больше эритроцитов, чем у других участников гонок. Поскольку эти клетки разносят кислород из легких по всему телу, мышцы лыжника лучше, чем у его коллег, снабжались кислородом, он мог развивать более высокую скорость бега и дольше ее поддерживать. Количество эритроцитов в крови у каждого человека регулируется ЭПО. Когда кислорода в крови оказывается слишком мало, например, в условиях высокогорья, выработка ЭПО увеличивается, и в костном мозге усиливается размножение клеток будущих эритроцитов. Когда содержание кислорода в крови достигает нормы, синтез ЭПО прекращается. Мутация, встречающаяся крайне редко, отключает этот механизм обратной связи, и ЭПО продолжает поступать в кровь. Генная инженерия вскоре позволит вводить человеку ген, увеличивающий его выработку. Ген, который требуется ввести человеку, цепляют к какому-нибудь вирусу, предварительно лишённому опасных генов, вызывающих болезнь. Часто используют аденовирусы. Правда, иммунная система довольно быстро их выявляет и уничтожает вместе с полезным грузом еще до того, как вирус успеет встроить нужный ген в клетки. Поэтому сейчас стараются подобрать какие-либо другие вирусные переносчики. Однако и с аденовирусами эксперименты часто удаются. В Чикагском университете таким способом ввели ген ЭПО мышам и обезьянам, после чего содержание эритроцитов в их крови выросло почти вдвое. У мышей эффект держался более года, у обезьян – 12 недель. Подобный эксперимент, но с другими вирусами, проведенный в Калифорнии на бабуинах, дал такой же эффект, продержавшийся более полуго-

да. Между тем пока нет гарантий ее полной безопасности. Так имел место случай смерти 18-летнего больного, которого лечили от редкой наследственной болезни печени путем введения нужного гена с аденовирусами. Не исключена также опасность и того, что, когда ген попадет в клетки человека, его активность нельзя будет регулировать. Некоторые из обезьян, получивших ген ЭПО в эксперименте, стали вырабатывать слишком много этого гормона, и им приходилось делать время от времени кровопускание, чтобы уменьшить гемокоагуляцию.

ЭПО – инъекционный белковый гормон популярен в медицине, так как в определенных случаях используется как замена переливанию крови. Атлеты используют его, чтобы резко увеличить уровень эритроцитов, которые в крови переносят кислород. Спортсмены и тренеры хорошо сознают, что если они могут увеличить уровень кислорода в крови, то они смогут выполнить большой объем тренировочной работы. ЭПО опасно повышает процентное содержание эритроцитов в крови. У обычного человека примерно 40% объема крови составляют эритроциты и это вполне нормально. Атлеты имеют этот показатель намного выше нормы. Опасность состоит в том, что при очень высокой их концентрации кровь может буквально тромбировать артерии, особенно при ограничении потреблении жидкости (марафонцы и велосипедисты, которые теряют большие количества жидкости в течение тренировок и соревнований). При этом концентрация гематокрита поднимается до запредельных уровней. Не ясны эффективные и опасные дозировки ЭПО. Они колеблются в районе 50–300 ЕД на кг веса. Результат приема клинически заметен примерно через две недели применения. Большинство специалистов склоняются к мнению, что препарат не стоит использовать в течение более шести недель. Существуют попытки применить назальные аналоги ЭПО. Ведь если его вводить в организм с помощью инъекций, то остаются следы применения. Назальное средство (спрей) можно распылить в рот или нос бесследно. Для нормального снабжения тканей кислородом организм вынужден включать механизмы повышения АД. Напряженная сердечная деятельность в этом случае может вызвать, в свою очередь, повы-

шенный риск тромбирования сосудов с развитием инфаркта миокарда, церебрального инсульта, тромбоза легочных сосудов. Реален риск заражения инфекциями, такими как гепатит и СПИД из-за не обеспечения стерильности при выполнении инъекций [278].

Запретить ЭПО невозможно – это натуральный гормон, присутствующий в организме каждого человека. Поэтому «правильное» употребление ЭПО требует приема препаратов, увеличивающих объем кровяной плазмы – например, гидроксипроксиэтилкрахмала, который нетрудно отследить. Именно это вещество несколько лет назад стало причиной дисквалификации сразу шести финских лыжников во время чемпионата мира.

Начаты работы над «генетическим допингом» – введением спортсмену гена, обеспечивающего, скажем, аномально высокий гемоглобин. Уличить его обладателя в применении допинга невозможно даже теоретически. Человечество войдет в мир генного программирования уже при нашей жизни. Это гораздо проще, чем кажется, поскольку все операции с ДНК – это чисто цифровые, а не аналоговые процессы. Работа генных программистов, скорее всего, будет такой же, как проектировщиков нынешних микропроцессоров: немного лабораторий, в которых создаются программы-гены. КПД их деятельности превысит сотни процентов. Однако подобные биотехнологии только делают первые шаги, но можно не сомневаться, что они найдут применение в порте высших достижений.

Интенсивные нагрузки в спорте высших достижений, ориентированные на получение рекордных результатов, предъявляют запредельные требования к функциональным системам организма человека. Адаптационные резервы имеют определенные пределы, обусловленные генетическими факторами и личностными особенностями инфраструктуры механизмов управления организмом человека. Значимая патогенетическая роль в развитии опасных для жизни состояний в большом спорте отводится психоэмоциональному стрессу.

Спорт высоких достижений представляет собой источник профессиональных рисков, ведущих к нарушению трудоспособности, снижению качества

жизни, а, зачастую, к инвалидности и смерти, что предопределяет необходимость детального индивидуализированного изучения причин и патогенеза болезней и травм спортсменов. На основании такой индивидуализации важно нормирование спортивных нагрузок и разработка профилактических и восстановительных мероприятий.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

1. Механизмы развития острого и хронического стресса, нейрогуморальная, иммунная реакция, изменения центральной и периферической гемодинамики, транспорта и доставки кислорода, обмена веществ и энергии

1.1. Нейрогуморальная и иммунная реакция на острый стресс и хронический стресс, понятие аллостаза

Деятельность лиц, занятых напряженным трудом с высоким уровнем ответственности осуществляется в условиях мощного психологического стресса и широкого спектра специфических воздействующих факторов, что неизбежно ведет к снижению функциональных резервов организма, развитию утомления и как следствие к различным заболеваниям. ФСО представляет собой «интегральную характеристику состояния здоровья, отражающую жизнедеятельность, функциональные резервы и адаптационные возможности, которые могут быть израсходованы во время психического или физического стресса».

В ответ на стресс стимулируется *вегетативная нервная система* (ВНС) ее *симпатическим отделом* (СНС) и *парасимпатическим отделом* (ПНС). Они влияют на активность внутренних органов через нейрогуморальные механизмы и служат активаторами стрессорной реакции. Интерпретация стимула, как «угрожающего», происходит в лимбической системе и неокортексе. Нервный импульс, в зависимости от симпатической или парасимпатической активации, следует к среднему или к заднему отделам гипоталамуса. От задних (симпатических) областей гипоталамуса нервный импульс проходит через грудной и поясничный отделы спинного мозга и, пройдя цепочку симпатических ганглиев, с помощью норадреналина управляет функциональной активностью органов. От

передних областей гипоталамуса спускаются парасимпатические пути, проходя через отделы спинного мозга с помощью ацетилхолина – к органам-мишеням. Активирующее влияние ВНС на органы-мишени при стрессе быстро проявляется и также быстро затухает. Данное положение подтверждается лимитом СНС и ПНС по высвобождению нейротрансмиттеров при длительном и сильном стрессовом воздействии. Поэтому активируется ось «борьбы и бегства», поддерживающая состояние мобилизации организма в ответ на стресс-реакцию. В ответ на психофизиологическую реакцию происходит увеличение метаболизма глюкозы, увеличение ЧСС и мышечной сократимости. Физиологический смысл стресс-реакции заключается в мобилизации ресурсов для ответа на раздражитель. Нейроэндокринные механизмы, включающие активацию ВНС, мобилизацию резервов организма мозговым слоем надпочечников, приводят в состояние готовности нервно-мышечную систему. Иннервация мозгового слоя надпочечников осуществляется из миндалевидного тела лимбической системы – посредством передачи импульсов к задней и латеральной областям гипоталамуса. Далее, через грудной отдел спинного мозга в чревной ствол, от них – к надпочечникам, с выделением стрессовых гормонов (адреналина и норадреналина). Катехоламины позволяют обеспечивать более продолжительное влияние на органы, чем ВНС. Стресс-реакция сопряжена с такими гуморальными составляющими, как адрено-кортикальная, соматотропная, тиреотропная. Данные гуморальные механизмы определяют продолжительность фазы стрессовой реакции в результате интенсивного воздействия стресса.

Адрено-кортикальная составляющая заключается в воздействии возбуждающего стимула на срединный бугор гипоталамуса, активации нейросекреторных клеток, выделяющих *кортиколиберин* в гипоталамо-гипофизарную воротную систему. *Кортиколиберин* воздействует на клетки передней доли гипофиза, базофильные клетки, выделяющие под его влиянием *кортикотропин* в кровь, поступающая с током крови в кору надпочечников. В клетках коры надпочечников *кортикотропин* стимулирует выделение кортизола и кортикостерона, альдостерона, дезоксикортикостерона. Чрезмерная секреция минералокортикои-

дов приводит к развитию гиперальдостеронизма с развитием водно-электролитных и гемодинамических нарушений.

Соматотропная составляющая заключается в воздействии возбуждающего стимула на комплекс «перегородка-гиппокамп», далее он распространяется на гипоталамус и стимулирует выделение *соматолиберина*, который, воздействуя на аденогипофиз, стимулирует выделение *соматотропина* в систему кровообращения. При воздействии стресса *соматотропин* стимулирует выделение минералокортикоидов, повышает резистентность тканей к инсулину, ускоряет липолиз, обеспечивая жиры и углеводы в качестве энергоносителей для борьбы со стрессом.

Тиреотропная составляющая заключается в воздействии возбуждающего стимула на комплекс «перегородка-гиппокамп» и срединный бугор гипоталамуса. Далее *тиреолиберин* поступает в переднюю долю гипофиза, обеспечивая выделение тиреотропина, воздействующего на щитовидную железу, в результате чего в кровоток выделяются тироксин и трийодтиронин. Стрессовые воздействия приводят к активации *тиреотропной составляющей*: ускорение обмена веществ и энергии, повышение чувствительности тканей к катехоламинам. Это приводит к изменению гемодинамики в виде увеличения частоты и силы сердечных сокращений, повышения сопротивления периферических сосудов и как следствие – к повышению артериального давления.

Гонадотропная составляющая заключается в воздействии на ПНС с выделением *фертильных факторов*: $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности, трофобластического $\beta 1$ -гликопротеина и др. Воздействие фертильных факторов и ацетилхолина приводит к снижению стрессовых реакций за счет активации СПА. В свою очередь катехоламины приводят к активации КПА. Экстремальные и психосоциальные стимулы приводят к активации КПА, сдерживая СПА [18]. При отсутствии этого, в роли сдерживающей, функции гонадотропной составляющей – реакция организма на стресс становится избыточной, что может привести к гибели организма. Известно о действии *фертильных факторов*, как синтоксинов, на уровне гипоталамических структур, тормозящих развитие стресса,

вплоть до прекращения стресс-реакции. Это можно объяснить, тем, что организм выполняет две важные функции: функцию выживания, поддерживаемую КПА, и функцию репродукции, поддерживаемую СПА, работающих в антагонистических взаимоотношениях.

При воздействии на организм хронического стресса наибольшую нагрузку несут *эндокринная и адрено-кортикальная составляющие*. Г. Селье, основоположник концепции, получившей название «*Общего адаптационного синдрома*» (ОАС), раскрывает роль трех составляющих при хроническом стрессе. Стресс-реакция организма, возникающая в физиологических условиях, отличается от стресс-реакции при патологии. Все «стрессоры» вызывают характерную морфологическую картину, получившую в научной литературе название «*триады Селье*». Данные изменения проявляются: гипертрофией коры надпочечников, инволюцией тимуса, селезенки, лимфатических узлов и других лимфатических структур, возникновением стрессовых язв в желудке и 12-перстной кишке. По современным данным выделена особая роль гонадотропной составляющей в подавлении развития стресс-реакции. Установлены фазы развития ОАС по Г. Селье, данные фазы были описаны и при воздействии стресса:

1 фаза – активация КПА, направленных на отторжение стрессорного фактора.

2 фаза стресса – активация СПА, направленных на сосуществование системы со стрессорным агентом.

3 фаза стресса – вновь активация КПА, приводящих к разрушению организма, из-за большой мощности стрессорного агента.

Таким образом, постоянство гомеостаза поддерживается СПА и КПА. Получено подтверждение наличия этих двух программ адаптации (бинарный механизм) и определены возможные пути использования этих механизмов в оздоровительных и лечебных целях.

КПА и СПА через систему нейротрансмиттеров ВНС (ацетилхолин, серотонин и др.) осуществляют контроль жизнедеятельности при участии эндокринной системы, минерального обмена, обмена метаболитов, включаются в зави-

симости от силы раздражителя и реактивности *центральной нервной системы* (ЦНС). Центральные механизмы регуляции осуществляются взаимодействием ГАМК-допаминергической системы через серотонинергические и опиоидергические механизмы.

Стресс приводит к активации КПА, сопровождающихся выработкой ГГН *адренкортикотропного гормона* (АКТГ), стимулирующего кору надпочечников к синтезу норадреналина и адреналина, глюкокортикоидов. Повышение концентрации данных гормонов приводит к катаболизму с выработкой энергии, с активацией иммунной системы и депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови. При длительном воздействии стресса расходуются *фертильные факторы*. Их дефицит может привести к развитию заболеваний, вплоть до гибели организма. Поэтому для сдерживания КПА одновременно запускаются и СПА. СПА способствуют активации холинореактивных структур мозга за счет постоянно присутствующих в крови синтоксинов, вырабатываемых в репродуктивных органах (*фертильных факторов*). Задачей СПА является нормализация гомеостаза с понижением энергетических затрат. *Фертильные факторы* представляют собой группу биологически активных веществ, в норме обеспечивающих течение репродуктивного цикла путем сдерживания КПА, тормозящих развитие беременности.

Синтоксинами являются: ацетилхолин, $\alpha 2$ -микроглобулин фертильности, трофобластический $\beta 1$ -гликопротеид, плацентарный лактоген человека, фитоэкдистерон, а *кататоксинами* – норадреналин, плацентарный $\alpha 1$ -микроглобулин, гидрокортизон и эстрон [287]. Все эти механизмы адаптации формируются на уровне микроциркуляции крови [140]. С позиции *теории хаоса и самоорганизации* (ТХС) эти механизмы обуславливают устойчивость биологических систем.

Кроме кататоксинов, ГГН через АКТГ стимулирует активацию и СПА, увеличивая синтез *дегидроэтиандростерона* (ДГЭА) надпочечниками. Образующийся из ДГЭА, андростендион является ключевым предшественником в синтезе тестостерона. ДГЭА играет ключевую роль в синтезе половых гормонов, а

также обладает прямым действием на органы и ткани. В условиях стресса представляет интерес воздействие ДГЭА на функцию головного мозга, иммунной системы, на метаболические эффекты, а также эффекты сдерживания КПА за счет антагонизма по отношению к кортизолу [328]. *Дегидроэпиандростерон-сульфат* (ДГЭА-С) в виде буферной формы предотвращает развитие психологической дизадаптации и стресс-индуцируемых заболеваний [235].

Повышение концентрации катехоламинов в ответ на стресс активирует иммунную систему, стимулируя выброс моноцитов, нейтрофилов [255], лимфоцитов. Адреналин и кортизол стимулируют миграцию моноцитов и лимфоцитов в ткани и органы [48], а нейтрофилы остаются в системном кровотоке [290], а при повторяющемся стрессе их число продолжает нарастать [294]. Другим важным элементом активации КПА является то, что эти нейрогуморальные сигналы передаются к периферическим органам и иммунной системе. Основные звенья нейроиммунного ответа изображены на рис. 1.

В формировании адаптационных реакций принимают участие и эндогенные медиаторы: полипептиды и цитокины. Их можно отнести к провоспалительным и противовоспалительным, хотя их влияние сложное и циклически меняющееся. Так *интерлейкины* (*IL*): *IL-1*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-10* относятся к цитокинам, действующим в рамках КПА, а *IL-2*, *IL-12* – в рамках СПА [261]. Учитывая, что КПА и СПА находятся в антагонистических взаимодействиях, при стрессе уровень провоспалительных цитокинов повышается одновременно с противовоспалительными цитокинами, причем не только в кровотоке, но и в органах и тканях, в том числе в головном мозге [225, 265]. Данные адаптационные процессы в ответ на стресс обеспечивают сложный каскад нейроэндокринных, психо-нейроиммунных взаимоотношений, находящихся под контролем головного мозга, соответствующих принципам «золотого сечения» [7]. При стрессовом воздействии активация блуждающего нерва происходит даже при сравнительно небольшом повышении уровня провоспалительных *IL* [233]. В свою очередь при стимуляции блуждающего нерва запускается так называемый «воспалительный

рефлекс», заключающийся в снижении ацетилхолином провоспалительных цитокинов, *IL-1 β* , *IL-18* и фактора некроза опухоли- α (*TNF α*).

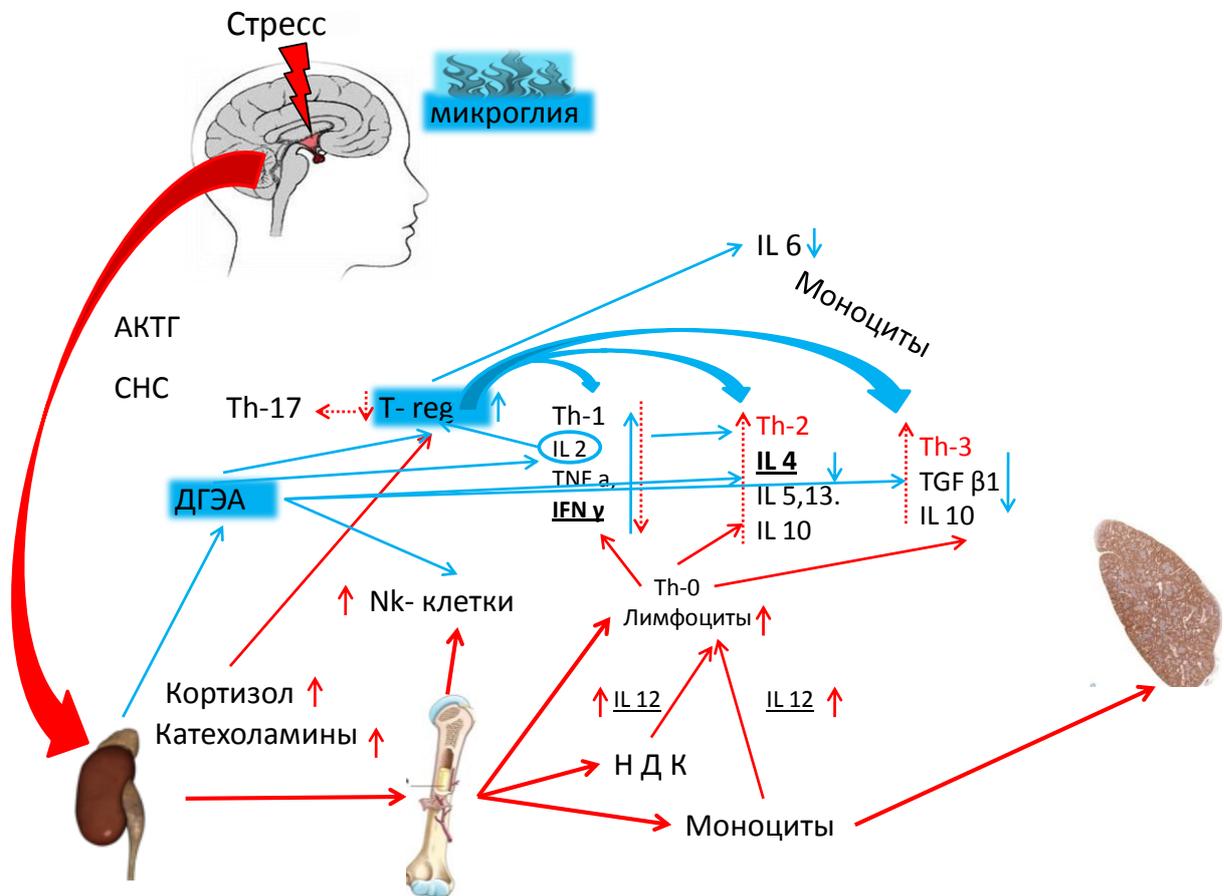


Рис. 1. Нейро-иммунный ответ при остром стрессе.

Примечание: — — КПА, — — СПА.

В настоящее время известно о наличии нейровоспалительной реакции головного мозга даже при нормальном когнитивном процессе. При стрессе в тканях головного мозга стимулируется секреция норадреналина, который, воздействуя на β -адренорецепторы, стимулирует секрецию *IL-1 β* . Кортизол участвует в выделении *TNF α* , *IL-6*, а 5-НТ – *IL-1 α* , *IL-1 β* , *TNF α* , *IL-6*. Предполагают участие мелатонина в секреции цитокинов. Физиологическим смыслом данной реакции микроглии является улучшение мозгового кровоснабжения и утилизация

глюкозы, повышение нейрональной передачи, тем самым происходит улучшение запоминания и обучения за счет стимуляции когнитивных процессов [132]. Отличием стрессорной реакции является стимуляция противовоспалительных интерлейкинов *IL-4*, *IL-10*, *IL-13*. Трансформирующий фактор роста (*TGF β1*), синтезируемый в астроцитах, микроглиальных клетках, нейронах, снижает продукцию медиаторов воспаления: *TNF α*, простагландинов, оксида азота и эйкозаноидов, которые обеспечивают защиту от чрезмерной воспалительной реакции [234] и эндотелиальной дисфункции [274]. Глиальные клетки секретируют *IL-4*, являющийся нейротрофическим фактором и противовоспалительным цитокином, снижающим синтез *IL-1β* и экспрессию *IL-1R1*. Известно о роли *IL-1β* и *IL-4* в нормализации стрессиндуцированных нарушений метаболизма, а также восстановлении соотношения между окислительными и антиоксидантными процессами в органах, головном мозге. Острый стресс имеет адаптивное значение, и стресс-реакция носит физиологический смысл, так как баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами сохраняется.

При стрессе представляет интерес повышение количества и снижение функциональной активности *T-регуляторных клеток* (*Treg*-клетки). *Treg*-клетки – популяция *T*-клеток, причем зрелые *T*-клетки, они же естественные *Treg*-клетки, продуцируются в нормальном тимусе, а меньшая часть образуется из нативных *T*-клеток на периферии после контакта с антигеном (адаптивные *Treg* клетки) [322]. *Treg*-клетки выполняют функцию медиаторов иммунологической толерантности. *Treg*-клетки обладают низкой способностью к пролиферации и ингибируют функции других клеток иммунной системы как при контакте с ними, так и с помощью выделения противовоспалительных цитокинов: *IL-10*, *IL-4*, *TGF β1*. *IL-2* является фактором выживания и дифференцировки *Treg*-клеток [181], на развитие которых в тимусе влияют цитокины. *IL-2* способствует развитию и выработке *Treg*-клеток, а повышение концентрации *TGF β1* стимулирует функциональную активность *Treg*-клеток. *IL-2* выделяется другими *T*-клетками. *IL-10* способствует дифференцировке естественных *Treg*-клеток в адаптивные, а также под влиянием *IL-10* и *TGF β1* *T*-хелперы могут дифферен-

цироваться в *Treg*-клетки. При воздействии стресса, в условиях гиперкортизолемии, *Treg*-клетки теряют иммуносупрессирующую функцию при высокой концентрации глюкокортикоидов, за счет появления рецептора для *TNF*.

Следовательно, активация КПА возникает также за счет утраты *Treg*-клетками своей иммуносупрессирующей функции. Супрессирующая функция *Treg*-клеток имеет обратимость при снижении интенсивности стресса [89]. При снижении интенсивности стресса происходит активация СПА за счет появления противовоспалительные факторы, ведущих к снижению воспалительной реакции. Острый стресс приводит к преобладанию популяции *T*-хелперов 1-го типа (*Th1*) над *T*-хелперами 2-го типа (*Th2*). *T*-хелперы, в зависимости от типа, продуцируют различные цитокины. *IL-2*, *TNF α* и интерферон гамма (*IFNγ*) продуцируют *Th1*, причем последний является маркером данной популяции. *IL-5*, *IL-10* и *IL-13* и маркер *IL-4*, вырабатывают *Th2*. Дифференцировка *Th1* осуществляется из предшественника *T*-хелперов (*Th0*) – с помощью *IL-12*, синтезируемого дендритными клетками и макрофагами. Кроме *IL-12*, в формировании *Th1* принимает участие *IL-18*, за счет стимуляции *IFN-γ*. *Th2* дифференцируются с помощью *IL-4*, продуцируемого тучными клетками и базофилами при воздействии *IL-33*, тимического стромального лимфопоэтина и при воздействии аллергена. *Th1* участвуют в клеточном иммунном ответе, против внутриклеточных патогенных факторов и вирусов, а также в реакциях гиперчувствительности замедленного типа. *Th2* участвуют в гуморальном иммунном ответе, увеличивая количество *B*-лимфоцитов, выводят внеклеточные патогенные факторы, участвуют в иммунном ответе при глистных инвазиях, участвуют в развитии гиперчувствительности немедленного типа [339]. Цитокины *Th1* и *Th2* находятся в реципрокных взаимоотношениях: *IL-2* подавляет развитие лимфоцитов, вызванную *IL-4* и наоборот. *IL-4* и *IL-10* вырабатываемые *Th2*, угнетают выработку *IL-2* *T*-лимфоцитами, и угнетают рецепторы к *IL-2* на *T*- и *B*-лимфоцитах и натуральных киллерных клетках (*NK*-клетки). *IFN γ* блокирует синтез *IgE*, угнетают рецепторы к *IgE* и блокирует подавление функции цитотоксических лимфоцитов, вызванное *IL-4* [272]. При воздействии стресса на мышей опреде-

лялся высокий уровень цитокинов *Th1*, и низкий уровень цитокинов *Th2*. У мышей, находящихся в покое отмечалось повышение цитокинов *Th2* и низкий уровень *Th1* [263]. Мыши с высоким уровнем *Th2* имели когнитивный дефицит по сравнению с мышами, имеющими преобладание *Th-1*. Повторяемость результатов получена при исследовании, проведенном у работников офиса. Доказано наличие стерильного воспаления при стрессе, и о роли стрессиндуцированного воспаления в развитии метаболических нарушений [51], ишемической болезни сердца за счет повышения *IL-1 β* , и *ICAM-1* в плазме. Протективную роль при стрессе играет ДГЭА за счет повышения синтеза цитокинов: *IL-2*, *TNF- α* [202], *IFN- γ* , *иммунореактивный инсулиноподобный ростовой фактор-1 (IGF-1)* [283], *сосудистого эндотелиального ростового фактора (VEGF)*, снижает концентрацию *IL-10*, *IL-1 β* , *IL-6* [231, 259], стимулирует NK-клетки к восстановлению цитотоксической функции [314]. *VEGF* участвует в ангиогенезе, его дефицит рассматривают причиной патологии сосудов головного мозга. Например, при болезни Альцгеймера замечено снижение NK-клетками продукции *VEGF* [117]. Таким образом, стресспротективная роль ДГЭА заключается в стимуляции *Th-1* ответа и угнетении *Th2*-ответа, снижении стрессиндуцированных нарушений иммунной системы и стрессиндуцированной когнитивной дисфункции. Концентрация ДГЭА с возрастом прогрессивно снижается, так после 75 лет ДГЭА снижен более чем на 50%, по сравнению с двадцатилетними мужчинами. Низкую концентрацию ДГЭА у пожилых связывают с причиной увеличения концентрации иммуносупрессорных цитокинов – *IL-4*, *IL-5*. Кроме этого, снижение ДГЭА может быть причастно к патогенезу заболеваний, ассоциированных с высокой активностью *Th-2* клеток [39]. Так введение ДГЭА приводило к нормализации повышенного уровня *IgE*. Легко объяснить механизмы снижения стрессоустойчивости и резервов адаптации у пожилых людей за счет иммуно-гуморальных нарушений и снижения активности гонадотропной составляющей.

При остром краткосрочном воздействии стрессора – активности ГГН достаточно для адаптации. При хроническом стрессе – организму необходимо под-

держивать не только метаболизм на высоком уровне, но и поддержание функции в изменившихся условиях среды, так называемый *энантиостаз*, и состояние готовности к стрессу – *аллостаз* [330, 242].

Аллостаз и аллостатическая нагрузка являются относительно новыми понятиями, введенными Стерлингом и Эйером в 1988 для объяснения физиологических реакций на стресс. При дословном переводе означает оставаться стабильным «стаз» во время перемен «алло». *Аллостаз* является расширением концепции гомеостаза и представляет собой процесс адаптации сложных физиологических систем к физическим, психосоциальным и экологическим проблемам [248]. При гомеостазе внутренняя среда организма поддерживается относительно устойчивой благодаря гомеостатической регуляции. Тем не менее, многие физиологические реакции, включая гормоны, температуру и кровяное давление, всегда изменяются в ответ на предполагаемые проблемы. *Аллостаз* является активным регуляторным процессом, который постоянно оценивает физиологические потребности и адаптируется к этим потребностям. При этом учитываются нормальные изменения в динамической биологической системе.

Аллостатическая нагрузка, как результат избыточной реакции на стресс, ведущий к преждевременному изнашиванию организма, наступает при воздействии сильного или длительного стресса, а также при снижении способности организма преодолевать стресс. Аллостатическая нагрузка относится к состоянию, в котором нормальные адаптивные процессы изнашиваются, либо работают некорректно – то есть продолжают работать при отсутствии стресса, либо не работают при наличии стресса. Это приводит к нарушению регуляции ряда основных физиологических систем, включая ось ГГН, СНС и иммунную систему.

При этом ухудшается мозговой кровоток, чему предшествует *эндотелиальная дисфункция* (ЭД), снижается секреция вазодилататоров, участвующих в активации глутаматергических и серотонинергических интернейронов. Механизм развития нейрогуморальных отношений связан с ухудшением нервно-

сосудистых связей, что приводит к нарушению адекватной регуляции микроциркуляции мозга в условиях нейрональной активности.

Теория аллостаза используется для описания изменений, происходящих на клеточном, организменном уровнях, включающих физиологические и поведенческие реакции на различные внешние и внутренние факторы, а также на уровне популяции (эпидемиологический уровень) включающий распространенность и смертность от социально-значимых заболеваний. В настоящее время представляет особый интерес использование терапевтических методик в лечении заболеваний с позиции концепции аллостаза. Это позволит повысить естественную резистентность организма, стрессоустойчивость, что способствует предотвращению развития физиологических и психологических проявлений профессионального стресса, лечению коморбидных пациентов, снижению преждевременного старения организма.

Концепция *аллостаза* и аллостатической нагрузки помогают объяснить стрессоассоциированные механизмы развития ССЗ и других хронических заболеваний, связанных с дисфункцией нейроэндокринной, ВНС и иммунной системой.

Хотя концепция *аллостаза* очень схожа с концепцией гомеостаза, отличием является гибкий процесс адаптации к изменяющимся условиям или стрессовым факторам. При гомеостазе механизм обратной связи направлен на снижение изменчивости и поддержание постоянства в системе. Состояние *аллостаза* направлено на возможность приспособления к изменчивости внутренней среды организма для адаптации к различным вредным факторам [332].

Сформулированы четыре модели реакции организма на стресс, представляющие аллостатическую нагрузку. В *первой модели* повторяются вредные факторы, ведущие к *аллостазу* с течением времени. Во *второй модели*, реакция организма не способна привыкать к стрессовым раздражителям. В *третьей модели*, реакция организма остается на повышенных уровнях активации без достаточного восстановления. В *четвертой модели* первичные механизмы адаптации не приводят к активации компенсаторных механизмов. Эти четыре типа алло-

статических реакций могут возникать отдельно или в комбинации, что в конечном итоге приводит к хроническому заболеванию [248].

Известно, что *хронический стресс* влияет на функциональную активность головного мозга и может привести к психологической дисфункции (например, депрессии, дистрессу и беспокойству) и физиологической дисфункции (например, гипертония, нарушение толерантности к глюкозе и хроническая усталость) [232, 337]. Механизм влияния *хронического стресса* объясним с концепции *аллостаза* за счет влияния на ЦНС. ЦНС воспринимает стресс и производит поведенческие и физиологические реакции на него. Ответ ЦНС зависят не столько от стресса самого по себе, сколько от интерпретации ЦНС стресса. На восприятие стресса ЦНС влияют индивидуальные различия, включая генетические особенности, темперамент, наличие стресса в прошлом (опыт стресса). Индивидуальные различия в интерпретации стресса ЦНС – приводит к различным поведенческим и физиологическим реакциям, через функционирование различных физиологических систем. Гиппокамп, расположенный в височной доле головного мозга, играет важную роль в запоминании и интерпретации обстоятельств, и регуляции первичных медиаторов стресса для аллостатического состояния [311]. То есть память о предыдущем стрессе влияет на способность предвидеть необходимую физиологическую адаптацию. Это объясняет, почему уязвимость многих систем организма к стрессу зависит от наличия стресса в прошлом.

Воспринимаемый стресс инициирует физиологические и поведенческие реакции человека, а физиологические реакции приводят к повышению обмена веществ и энергии и к аллостазу в различных системах, включая СНС, надпочечниковую медуллярную систему, ГГН, ССС, нервную, эндокринную и иммунную системы. Повторный и кумулятивный стресс со временем вызывает аллостатическую нагрузку, и это чрезмерное воздействие на нервные, эндокринные и иммунные медиаторы стресса приводит к различным заболеваниям органов [252]

Интерпретация головным мозгом стресса приводит к структурному ремоделированию гиппокампа, миндалины и префронтальной области коры. Согласно полученным данным, головной мозг способен к нейрогенезу, то есть происходит постоянное деление и апоптоз нейронов головного мозга [230, 307]. Баланс между нейрогенезом и атрофическими процессами названо нейропластичностью. Причем при снижении скорости нейрогенеза происходит постоянная гибель клеток, головной мозг может уменьшаться. Известно об уменьшении гиппокампа при стрессовых событиях, проявляющихся в сокращении клеток и уменьшении их общего количества. Уровень кортизола находились в обратной корреляции с размером гиппокампа. При различных психических заболеваниях, включая шизофрению и тяжелую депрессию, было обнаружено уменьшение размеров гиппокампа. Тем не менее, это сокращение количества нейронов является обратимым [42]. Выявлено, что тяжелый и длительный стресс может ухудшить обучение и нейропластичность, а легкий и непродолжительный стресс может способствовать нейропластичности. Таким образом, терапевтические методики, направленные на улучшение нейропластичности, могут быть использованы для лечения стресса.

Реакция ССС на стресс являются показательной моделью аллостатической нагрузки и *аллостаза*, но концепция *аллостаза* не ограничивается изменениями ССС, а затрагивает ЦНС и организм в целом. При сохранении данных аллостатических реакций тканей и органов, со временем, может возникнуть аллостатическая нагрузка. Данная системная адаптивная реакция на стресс включает нейрогуморальную и иммунную реакции, характеризующиеся повышением *кататоксинов* (катехоламинов, глюкокортикоидов и цитокинов [313]). Если *кататоксины* постоянно повышаются, они могут привести к аллостатической нагрузке в виде повреждения тканей и резистентности рецепторов. Хронические заболевания, связанные с аллостатической нагрузкой, проявляются в виде: иммуносупрессии, обусловленной воздействием глюкокортикоидов, атеросклероза и ожирения, а также цитокинами; невроза и депрессии, ведущих к снижению нейропластичности как результату воздействия кортизола.

В настоящее время разработаны лабораторные методики измерения аллостатической нагрузки, направленные на изучение ответа ВНС, ГГН и иммунной системы. В качестве маркеров изучаются гормоны глюкокортикоиды (кортизол), катехоламины (адреналин и норадреналин), Совокупность этих биологических параметров используется для прогноза распространенности ССЗ и смертности.

Концепция *аллостаза* и аллостатической нагрузки обусловила представление о том, что *острый стресс* (внешняя проблема) вызывает нагрузку на многочисленные биологические системы, включая органы и ткани, а *хронический стресс* (совокупные факторы риска) приводит к накопительному физиологическому износу, который можно измерить с помощью нескольких биомаркеров. С помощью данной концепции можно объяснить процесс адаптации человеческого организма к стрессу и развитию хронических заболеваний.

Количественная оценка выраженности аллостатической нагрузки возможна путем определения маркеров, с последующим суммированием. Количественная оценка необходима для определения риска развития хронических заболеваний, оценки эффективности терапевтических мероприятий. Существует три методики для анализа показателей аллостатической нагрузки включающие: суммирование количества биомаркеров в зоне риска; взвешенное суммирование стандартизированных оценок биомаркеров (через каноническую корреляцию): разделение людей по классификации аллостатической нагрузки.

Количество и типы маркеров, используемых для измерения аллостатической нагрузки, различаются в разных исследованиях. В качестве четырех наиболее распространенных маркеров аллостаза представлена взаимосвязь: глюкокортикоидов, ДГЭА, катехоламинов и цитокинов. В исследовании *MacArthur* о изучении механизмов старения выделены следующие маркеры аллостатической нагрузки: *систолическое артериальное давление* (сАД), *диастолическое артериальное давление* (дАД), соотношение талии и бедер, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), соотношение общего холестерина / ЛПВП, гликозилированный гемоглобин, кортизол в моче, норэпинефрин в моче, адре-

налин мочи и ДГЭА [291]. При изучении каждого отдельно выбранного маркера его повышение не было клинически значимо, но после суммирования маркеров был определен показатель *аллостатической нагрузки*, и получена связь со смертностью от ССЗ, связь с ФСО, когнитивными нарушениями. Данный показатель коррелировал с ухудшением состояния здоровья. Объяснена связь *аллостатической нагрузки* с социально-экономическим статусом. В другом исследовании к *аллостатической нагрузке* добавлены шесть дополнительных биологических компонентов, включая альбумин, интерлейкин-6, С-реактивный белок, объем форсированного выдоха, фибриноген, клиренс креатинина. Хотя причины ухудшения состояния здоровья не были исследованы, но было выявлено наличие взаимосвязи в риске смертности в зависимости от уровня образованности. Известно об исследовании, в котором для расчета *аллостатической нагрузки* использовались шесть маркеров: сАД, дАД, кортизол мочи, адреналин, норэпинефрин и *индекс массы тела* (ИМТ). Была выявлена взаимосвязь между социально-экономическими факторами (жилищно-коммунальные условия, благополучие семейных отношений, финансовое благополучие) с артериальной гипертензией и нейроэндокринными нарушениями, увеличением ИМТ, и более высокой *аллостатической нагрузкой* [152].

Таким образом, при действии патогенного раздражителя большой силы и/или длительности доминируют КПА, наступает нарушение гомеостаза. Происходит включение энантиостатических механизмов, направленных на поддержание функций организма, что требует более выраженных затрат энергии в ущерб, например, репродуктивной функции. *Аллостаз* проявляется активацией регуляторных систем, обусловленной гиперкортизолемией и гиперадреналинемией с переходом организма в аллостатическое состояние. В условиях данного состояния функционирование организма неустойчиво, как на нейрогуморальном, так и на поведенческом, и на психическом уровне. Состояние обусловлено появлением в новых условиях более адаптивных форм нейрогуморальной регуляции и поведения. Аллостатическое состояние поддерживается за счет измененной

нейроэндокринной и иммунной регуляции приводящей к формированию иного «гомеостаза», освоению новых механизмов адаптации и поведения.

Для поддержания *аллостаза* активность ГГН постоянно изменяется. *Хронический стресс*, в конечном счете, приводит к чрезмерной аллостатической нагрузке, ведущей к истощению резервов организма за счет преобладания КПА над СПА. ФСО при длительном состоянии *аллостаза* и стадии истощения ОАС по Селье схожи. Например, при *хроническом стрессе* усиливаются катаболические процессы, происходит угнетение когнитивных функций и иммунного статуса на фоне стойкого повышения уровня кортизола. Обусловлен *аллостазом* также повышенный уровень кортизола у пациентов с депрессией, наблюдаемой даже в период ремиссии, а также снижение выработки кортизола в ответ на повторный стресс, что также связывают с состоянием *аллостаза* [256].

При хроническом психогенном стрессе происходит развитие стероидорезистентности нейронов гипофиза и гипоталамуса за счет снижения чувствительности глюкокортикоидных рецепторов. Стероидорезистентность обусловлена длительной гиперкортизолемией, обусловленной постоянно активированной ГГН. Следствием длительной гиперкортизолемии и стероидорезистентности является хроническая нейровоспалительная реакция в головном мозге [160]. Хроническая активация ГГН приводит к нечувствительности клеток коры надпочечников к кортикотропин-рилизинг-фактору и АКТГ. Таким образом, механизм обратной связи между гипоталамусом гипофизом и надпочечниками нарушается, что ведет к неконтролируемой продукции гормонов ГГН. В свою очередь нарушение ГГН приводит к снижению выработки ДГЭА, обладающего противокортизольными эффектами. Нейрогуморальные изменения при старении и хроническом стрессе схожи: наблюдается нарушение обратной связи ГГН, гиперкортизолемия, стероидорезистентность, снижение содержания ДГЭА [240, 308]. Пожилые люди на нейрогуморальном и иммунном уровне – менее устойчивы к стрессу.

Данный гормональный статус гиперкортизолемия, повышенное содержание АКТГ и снижение ДГЭА при *хроническом стрессе* приводит к иммунологиче-

ским нарушениям в виде усиленного иммунного ответа [122, 310]. На рис. 2 изображены основные звенья нейро-иммунного ответа при хроническом стрессе.

Снижение содержания ДГЭА ведет к снижению повышению выработки *IL-2*, к повышенной продукции *IL-10* и *TGF*, *IL-4* и *IL-5*.

Снижение *IL-2* и избытка *TGF β1* приводит к провоспалительному фенотипу *Treg*-клеток, за счет экспрессии на них *RORγt* – основного нуклеарного фактора *Th17* лимфоцитов. Накопление таких клеток на фоне истощения ГГН может привести к развитию аутоиммунных и воспалительных заболеваний.

Появление большого числа *Treg*-клеток с провоспалительным фенотипом приводит к изменению характера дифференцировки лимфоцитов *Th0*, значительная часть которых превращается в лимфоциты *Th3* и/или *Th1*. Продуктами этих клеток являются цитокины *TGF β1* и *IL-10*. В свою очередь *IL-10* обладает способностью ингибировать *Th1* лимфоциты, включая аутоиммунные лимфоциты головного мозга. Начинает преобладать популяция *Th2* над *Th1*. В настоящее время известно, что аутоиммунные *Th1* (по крайней мере, в ЦНС) контролируют процессы регенерации и локальную реакцию микроглии, а также играют важную роль в обеспечении метаболизма нейронов. При низкой активности аутоиммунных *Th1*-лимфоцитов в головном мозге снижается способность организма противостоять психогенному стрессу. Это сопровождается когнитивными и психологическими расстройствами (затруднением речи, нарушением сна, расстройствами памяти и внимания, перепадами настроения, депрессией, беспокойством, трудностями обучения), анатомическим субстратом для которых являются многочисленные микроочаги нейродегенерации в гипоталамусе. Преобладание иммунной реакции *Th2*-типа у лиц пожилого возраста связывают с возрастным снижением ДГАЭ на фоне относительно высокой продукции кортизола и накопление избыточного числа *Treg*-клеток [262].

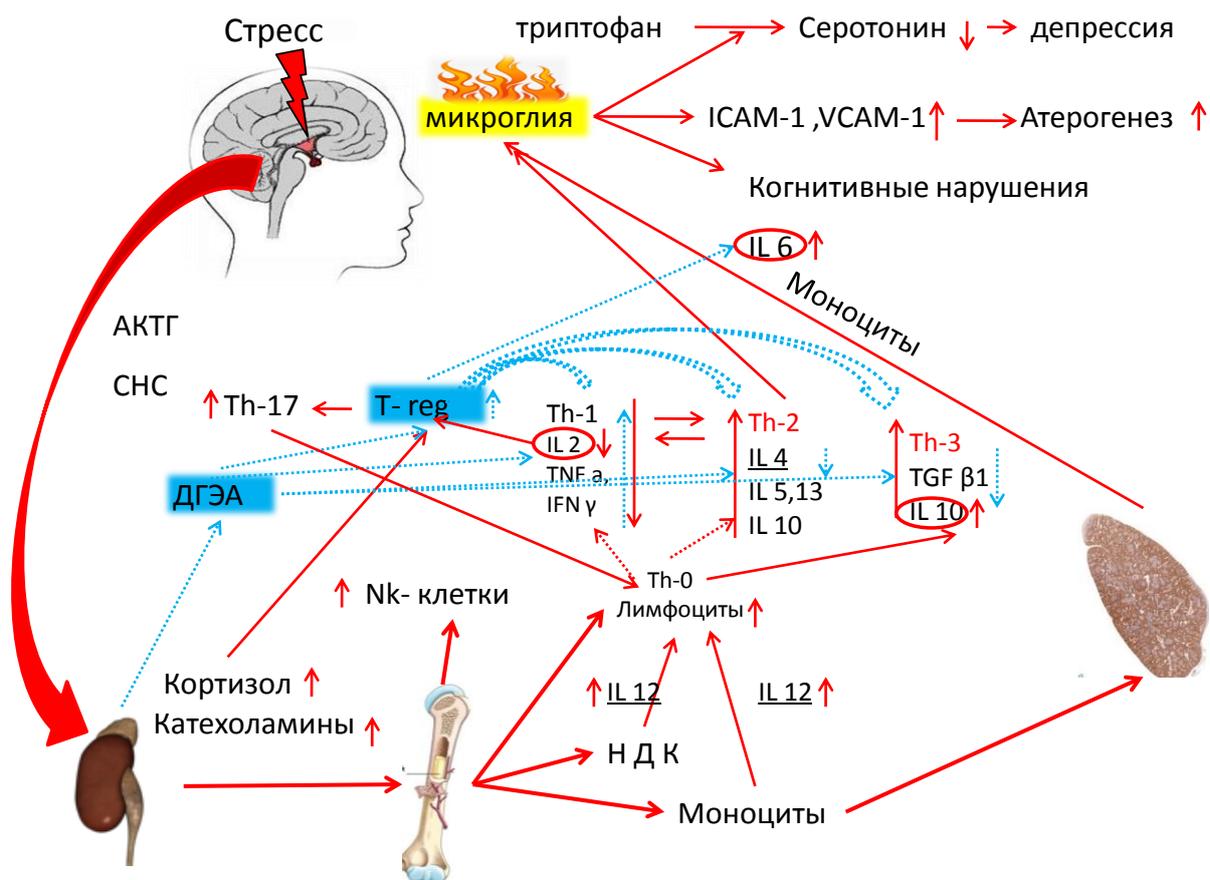


Рис. 2. Нейро-иммунный ответ при хроническом стрессе.

Примечание: — КПА, — СПА.

IL-2 при стрессе обеспечивает контроль с обратной связью между *T*-эффекторами и *Treg*-клетками, которые, в свою очередь, ингибируют продукцию этого цитокина [325].

Хронический стресс характеризуется снижением активности *NK*-клеток. Снижается пролиферативная активность *T*-лимфоцитов [105, 339].

Претерпевает изменения миелопоэз: угнетается созревание *дендридных клеток* (ДК), увеличивая количество и высвобождение миелоидных клеток, а также усиливается их провоспалительный профиль, приводя к усилению выброса незрелых моноцитов (НМ). НМ костного мозга, имеющие фенотип *CD14 +/*

CD16, функционально нечувствительны к глюкокортикоидам, активируют преимущественно *Th2*, а зрелые — *Th1* [90].

Повторное воздействие стресса приводит к нейроиммунной сенсibilизации и накоплению НМ в селезенке и в периферических тканях. Исследования на моделях инфаркта миокарда, атеросклероза [303] и инсульта [245] показали, что селезенка действует как важный источник моноцитов во время воспалительных состояний. Повторная активация СНС приводит к быстрому высвобождению моноцитов из селезенки, которые мигрируют в головной мозг и усиливают нейровоспалительную реакцию микроглии [187, 133, 312]. *Хронический стресс* приводит к накоплению периферических макрофагов в головном мозге [65, 190]. Моноциты дифференцируются в *мозговые макрофаги* (ММ), которые способствуют воспалительной передаче сигналов, причем это происходит при неповрежденном *гематоэнцефалическом барьере* (ГЭБ). Накопление в головном мозге ММ стимулирует нейровоспалительную реакцию и влияет на поведение [143, 151]. Были получены убедительные доказательства связи периваскулярного нахождения макрофагов у людей с депрессией. Подъемы в нейровоспалительных медиаторах (*IL-1 β* , *TNF- α* , *IL-6*, простагландины) связаны с нейробиологическими изменениями, которые способствуют тревожноподобному поведению, и депрессии. Активация микроглии, миграция моноцитов в головном мозге, атрофия нейронов и снижение ГГН ассоциировались с поведенческой адаптацией к хроническому стрессу [203], а также с длительными тревожными или депрессивными эпизодами [67, 319]. Доказана роль *хронического стресса* в развитии атеросклероза.

Хронический стресс, приводящий к активации микроглии, способствует развитию воспалительной реакции эндотелия. Сосудистые эндотелиальные клетки увеличивают экспрессию *молекул клеточной адгезии* (САМ), обеспечивающие адгезию и экстравазацию периферических моноцитов, которые дифференцируются в периваскулярные и МФ. *ICAM-1* и *VCAM-1*, участвующие в сосудистой адгезии моноцитов, были увеличены на эндотелиальных клетках в зонах головного мозга при хроническом стрессе [164]. Доказано участие молекул

адгезии в развитии атеросклероза. Выделение провоспалительных цитокинов ведёт к увеличению концентрации молекул адгезии [31]. Введение антител против *ICAM-1* приводило к снижению зоны атеросклеротического поражения макрофагами [149]. Отсутствие *ICAM-1* и/или *CD18* приводит к уменьшению площади атеросклеротического поражения аорты [100]. Блокада взаимодействия молекулы адгезии *VCAM-1* с интегрином *VLA-4* уменьшает адгезию моноцитов в зону атеросклеротического поражения и уменьшает его размер [56].

Кроме молекул адгезии при *хроническом стрессе* повышается *IL-6* и *C*-реактивный белок в крови. У здоровых мужчин и женщин была прямая связь при снижении тонуса ПНС между уровнями *IL-6* и растворимого тканевого фактора отвечающего за гемостаз.

Взаимодействие лейкоцитов с артериальной стенкой индуцируется определёнными проатерогенными стимулами, такими как цитокины, *IL 1*, *TNF*, курение, окисленные ЛНП, ангиотензин II.

Хронический воспалительный процесс сосудистой стенки способен поддерживать провоспалительную активность цитокинов достаточно длительное время. Влияние на макрофаги окисленных форм ЛПНП при недостаточности антиоксидантной системы – способствует поддержанию продукции иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов, в первую очередь, *TNF α* и *IL-1β*. Воспалительный процесс сосудистой стенки и нарушение липидного обмена способствуют прогрессированию атеросклероза и эндотелиальной дисфункции [80], заболеваний легких, воспалительных заболеваний, артериальной гипертензии. При *хроническом стрессе* проатерогенными маркерами являются незрелые моноциты и молекулы адгезии *ICAM-1* и *VCAM-1*.

Кроме воспаления сосудистой стенки важную роль в атеросклеротическом повреждении и развитии ССЗ имеет активация свертывающей системы.

Хронический стресс, в отличие от *острого стресса*, вызывает гиперкоагуляцию, обусловленную активацией ГГН и снижением активности ПНС. Гиперкоагуляция при *хроническом стрессе*, как и при *остром стрессе*, вызывается повышением фибриногена, *D*-димера, фактора VII:C, фактора VIII:C и антигена

фактора Виллебранда (ФВ). В отличие от *острого стресса*, *хронический стресс* ухудшает фибринолитическую активность, что отражается в повышении активности антифибринолитического *ингибитора активатора плазминогена (PAI-1)*, антигена *PAI-1*, антигена *тканевого активатора плазминогена (ТАП)*. Таким образом, *хронический стресс* сдвигает баланс между коагуляцией и фибринолизом в сторону хронической гиперкоагуляции, потенциально увеличивающей риск тромбоэмболических осложнений [188].

При профессиональном стрессе у работников завода выявлена связь повышения кортизола и катехоламинов с уровнем в плазме антигена *PAI-1*, фибриногена и *D*-димера [169]. Уровни кортизола в плазме у женщин со стабильной ИБС также находились в прямой корреляции с уровнями фибриногена, антигена ФВ. Снижение тонуса ПНС (снижение показателя вариабельности ритма сердца *HF-HRV*) была связана с повышенным уровнем антигена *PAI-1* у здоровых людей, а с фибриногеном и VII фактором – у женщин со стабильной ИБС. Связь повышенных уровней циркулирующего *PAI-1* с вегетативной дисфункцией у людей подтверждается исследованиями на грызунах, показывающими повышенную экспрессию генов *PAI-1* после нескольких недель хронического легкого стресса, после иммобилизационного стресса, а также после инъекций адреналина и изопренина. У фабричных рабочих снижение тонуса ПНС в ночное время обратно пропорционально зависело от уровня фибриногена в плазме, и у женщин наблюдалась более сильная корреляционная связь, чем у мужчин [114]. Снижение тонуса ПНС при *хроническом стрессе* может частично способствовать гиперкоагуляции через системное воспаление слабой степени. Кроме того, развивающаяся серотонинергическая нейротрансмиссионная дисфункция мозга может способствовать тромбообразованию. Это обусловлено тем что рецепторы к *5-HT* в тромбоцитах и нейронах головного мозга имеют сходство с одним и тем же геном, кодирующим транспорт тромбоцитов и переносчик *5-HT* в головном мозге. Тромбоциты у людей с депрессией и тревогой демонстрируют повышенную агрегацию на *5-HT*.. Была предложена связь «мозг-тромбоцит-коронарная артерия», объясняющая роль стрессообусловлен-

ной серотонинергической дисфункции в повышении агрегации тромбоцитов при коронарных тромбозах.

Таким образом, приспособление организма к *острому стрессу*, осуществляется с помощью механизмов адаптации в виде КПА (сопровождающихся повышением АКТГ, кортизола), СПА – с увеличением ДГЭА, фертильных факторов. Иммунная система находится в балансе за счет: ДГЭА, повышение числа *Treg*, преобладания *Th2* над *Th1* ответом. В условиях *острого стресса* цитокиновые маркеры иммунного ответа представлены – повышением цитокина характерного для *Th2* – *IL-4*, и снижением цитокинов *Th1* – *IFN γ* , *IL-2*. Кроме того, низкая концентрация *IL-2* свидетельствует об отсутствии супрессирующей функции *Treg*-клеток, и опосредованном кортизолом выбросе провоспалительных цитокинов – *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α* . Ранним маркером атерогенеза является *ICAM-1*. *Хронический стресс* отличается тем, что развивается стероидрезистентность и на фоне гиперкортизолемии и повышения содержания АКТГ, происходит снижение гормона-антагониста кортизола – ДГЭА. Данные гормональные нарушения способствуют развитию заболеваний за счет иммунных нарушений в виде накопления провоспалительных *Treg*-клеток, появлению незрелых моноцитов, повышению цитокинов *TGF β 1* и *IL-10*, стойкого преобладания *Th2*-ответа, эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции, нарушения серотонинергической нервной системы. За счет этого провосполительные цитокины, минуя гематоэнцефалический барьер, нарушают иммунное превосходство микроглии. Активация микроглии приводит к нарушению баланса между провоспалительными и противовоспалительными факторами в головном мозге, снижению концентрации *5-HT*, эндотелиальной дисфункции и повышению уровня молекул адгезии в головном мозге. Данное иммунное состояние ухудшает течение когнитивных процессов, способствует развитию неврозов, психосоматических и соматоформных расстройств, депрессии, а также атеросклероза головного мозга и нарушению церебральной гемодинамики.

Имеется общность патогенетических механизмов, обусловленных соответствующей динамикой ферментов и гормонов, обеспечивающих взаимоотноше-

ния КПА и СПА, при *остром* и *хроническом стрессе* и при различных соматических заболеваниях. Имеющиеся сведения о повышении уровня провоспалительных цитокинов при стрессе (воспалительный рефлекс), о прогрессировании эндотелиальной дисфункции – позволяют сделать вывод о значимости стресса, как вероятного фактора последующего развития заболеваний внутренних органов (трактуемых как психосоматические заболевания). Показана их зависимость от состояния психо-нейро-иммунных механизмов СПА и КПА. Это обуславливает необходимость дальнейшего поиска специфических маркеров последующего развития психосоматических заболеваний после острого стресса, минуя развития хронического стресса, то есть перехода от соматоформных к психосоматическим заболеваниям. Это подтверждает также значимость углубленного изучения молекулярно-клеточных механизмов развития психических заболеваний. Выявленные механизмы хронического стресса позволяют разработать комплекс профилактических, лечебно-реабилитационных мероприятий у людей в группе риска *хронического стресса*.

1.2. Реакция на стресс центральной и периферической гемодинамики, транспорта и доставки кислорода, обмена веществ и энергии

Стресс является универсальным механизмом адаптации организма к внешним вредным факторам. Изменения со стороны ВНС и ССС в норме и при воздействии факторов внешней и внутренней среды направлены, в конечном счете, на оптимальное обеспечение организма энергией. Активация ГГН и СНС приводит к активации КПА, запускающих катаболические механизмы. В условиях повышения энергетических потребностей организма, обусловленного стрессом, ССС выполняет функцию обеспечения оптимальной *доставки кислорода (DO_2)* к тканям, соответствующей потребностям конечных получателей, которыми являются митохондрии клеток. Транспорт кислорода не заканчивается DO_2 к органам и тканям, экстрагируясь на клеточном уровне, он участвует в энергетическом обмене. Конечной целью работы ССС является обеспечения *потреб-*

ления кислорода (VO_2) в пределах нормы. Однако для расчета VO_2 требует вычисления артериовенозной разницы по кислороду, определение этого показателя осуществляется в условиях отделений анестезиологии и реанимации. Ввиду инвазивности процедуры её невозможно исследовать в амбулаторных условиях. Поэтому принято оценивать адекватность работы ССС в амбулаторных условиях по косвенным показателям DO_2 и транспорта кислорода, полученным при неинвазивном исследовании. Адекватной доставке кислорода соответствует адекватный *минутный объем кровообращения* (МОК), а оптимальное снабжение всех тканей и органов кислородом эквивалентно здоровью ССС, так как митохондрии кардиомиоцитов и эндотелия тоже являются конечными пользователями кислорода. Недостаточное снабжение миокарда кислородом или нарушение биохимических процессов в нем при воздействии вредных факторов, в том числе стресса, проявляет себя нарушением центральной и периферической гемодинамики.

МОК является главным фактором, определяющим потребление кислорода как у спортсменов, так и у не спортсменов [153]. МОК является произведением между *ударным объемом* (УО) и *частотой сердечных сокращений* (ЧСС). Замечено, что, чем выше МОК при физической нагрузке, тем выше УО. ЧСС является хронотропным механизмом компенсации и представляет собой один из главных механизмов ССС по поддержанию оптимальной DO_2 . Этим обстоятельством объясняется брадикардия в покое у спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта, причем у элитных спортсменов ЧСС может быть менее 40. Этот факт легко объяснить с позиции гемодинамики: ввиду наличия спортивного сердца с хорошими контрактильными способностями у спортсменов высокий УО, низкая ЧСС в покое (относительно общепринятой нормы составляющей 60-90), соответствует поддержанию адекватного энергетическим потребностям организма МОК. Именно поэтому по некоторым литературным данным норма ЧСС ниже общепринятых значений (55-80 уд. в 1 мин.). Напротив, высокая ЧСС свидетельствует о низком функциональном состоянии ССС и о включении механизмов адаптации организма ввиду наличия скрытых или яв-

ных заболеваний. Поэтому ЧСС рассматривают как маркер сердечнососудистой и общей смертности у здоровых и больных людей [26, 284]. Гемодинамика в состоянии субкомпенсации характеризуется УО ниже нормы, высокой ЧСС, близкий к норме МОК. Низкий УО, у условно здоровых людей, свидетельствует о нарушении в согласованной работе трех регуляторов гемодинамики: преднагрузки, сократимости миокарда и постнагрузки. МОК, как абсолютный показатель, разнится у пациентов с разным весом и ростом. Поэтому принято пользоваться не абсолютным, а индексированным показателем – *сердечным индексом* (СИ), рассчитываемым как отношение МОК к *площади поверхности тела* (ППТ) рассчитываемого по формуле Дюбуа. СИ как показатель, исчисляется в л/м²/мин, это не что иное как скорость, ведь если переведем в Международную систему единиц, получим единицы скорости: л/м²/мин = м³/м²×с⁻¹ = м×с⁻¹. Это обстоятельство доказывает, что конечной целью регуляции кровообращения является поддержание постоянства линейной скорости кровотока в капиллярах с помощью регуляторов гемодинамики [324].

Преднагрузка зависит от объема притекающей к сердцу крови. Однако один и тот же объем циркулирующей крови при различных состояниях метаболизма или условий циркуляции может быть недостаточным, избыточным или адекватным [250]. Оценка преднагрузки возможна оценивая *конечный диастолический индекс* (КДИ).

Сократимость миокарда определяется силой сокращения сердечно-мышечных волокон, зависящей от их растяжения. Растяжимость миокарда, следовательно, и сократимость – снижается во время низкой преднагрузки, при повышении жесткости миокарда, снижении энергетического обеспечения сердца. Увеличение объема крови (преднагрузки) усиливает сократимость во время фазы изгнания за счет возрастания натяжения сердечно-мышечных волокон в период диастолы. Относительная оценка сократимости может быть проведена при эхокардиографии. Определением ФВ является золотым стандартом. Однако в настоящее время имеются данные о переоценке этого показателя в изучении сократимости миокарда. Реокардиографическим способом изучаются показате-

ли – *индекс сократимости миокарда (ИСМ)* и *индекс состояния инотропии (ИСИ)*.

Постнагрузка зависит от сосудистого тонуса и вязкости крови. Физиологическими причинами, вызывающими сужение сосудов или повышение вязкости крови, являются гипоперфузия, гиповолемия, гипотермия. Причинами, снижающими тонус сосудов и вязкость крови, являются гипертермия, анемия (гемодилюция), регулярные физические нагрузки. Известны следующие реокардиографические показатели в изучении постнагрузки – *общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС)*, при индексации на ППТ по аналогии с СИ – *индекс периферического сосудистого сопротивления (ИПСС)*, при использовании в расчете вместо СИ–УИ – *рассчитывается пульсовой индекс периферического сосудистого сопротивления (ПИПСС)*. ПИПСС отражает наиболее раннее изменения сосудистого тонуса в ответ на нагрузку, так как исключает влияние хронотропного регулятора, и, в настоящее время, является наиболее достоверным в изучении постнагрузки [297].

Таким образом, выделяют четыре регулятора СИ: преднагрузка, сократимость миокарда, постнагрузка и хронотропия. Причем хронотропный регулятор служит ролью подушки безопасности, обеспечивающей адекватный СИ при нарушениях остальных регуляторов.

Существуют различные способы определения типов центральной гемодинамики – *гипокинетический, эукинетический, гиперкинетический* типы.

Существует методика определения типа гемодинамики по СИ. Значения СИ делят на три равные части: значения больше $3,6 \text{ л/мин/м}^2$ – считают *гиперкинетическим* типом кровообращения, значения меньше $2,8 \text{ л/мин/м}^2$ – *гипокинетическим*, значения СИ, лежащие между ними – *эукинетическим*. Данный подход не учитывает гендерно-возрастных различий пациентов, так как СИ находится в зависимости от МОК и ППТ человека. В любой популяции людей значения СИ, ПИПСС и артериальная жесткость сильно разнятся. Различия гемодинамических значений в популяции определяют гемодинамическое состояние, своего рода «гемодинамический портрет» присущий индивиду, и он не может быть с

высокой долей вероятности определен на основании только гендерно-возрастных различий, а также на основании уровня АД, клинических признаков.

Известно, об изменении МОК и ОПСС с возрастом, учитывая изменения окислительно-восстановительных процессов организма. Кроме того, с течением жизни параметры центральной и периферической гемодинамики, измеренные в покое – изменялись в течение жизни параллельно со снижением физической работоспособности [267]. Данное наблюдение объяснимо тем, что задачей МОК является обеспечение адекватного энергообеспечения. Поэтому был предложен следующий способ – определять величину должного МОК для *основного обмена* (ОО). Но условия ОО нельзя достигнуть в амбулаторных условиях, поэтому используют величину МОК для условий физиологического покоя, который рассчитывается как произведение должного МОК для условий ОО по таблицам Харриса-Бенедикта и Кестнера-Книппинга, вычисляемого по формуле Н. Н. Савицкого, на коэффициент 1,35.

Для нивелирования гендерно-возрастных различий и ППТ надо приводить норму для СИ от ОО, кроме того, минимальным значением является состояние в условиях ОО, среднее «+20» от минимального значения, коридоры нормы $\pm 20\%$ от средней величины. Даже такой подход, предполагающий индивидуальный учет гендерно-возрастных и роста-весовых характеристик пациентов, не учитывает индивидуальных характеристик тканевого и клеточного обмена веществ, зависящих от генетических особенностей, особенностей клеточных и тканевых механизмов адаптации к гипоксии [296]. Адаптация клеток к гипоксии формируется у пациентов, имеющих острые и хронические заболевания ССС, ожирение, воздействия вредных производственных факторов, вредных привычек, а также у спортсменов высокого класса при наличии длительных анаэробных нагрузок. Например, курящие и бросившие курить имели повышение АД и артериальной жесткости, и у курящих отмечено гипердинамическое кровообращение [241].

Существует методика определения МОК фактического обмена на основании результатов измерения потребления кислорода организмом больного в момент

исследования гемодинамики. Однако применение данной методики ограничено ввиду инвазивности.

Учитывая выше изложенное, можно сделать вывод, что принцип разделения пациентов на типы гемодинамики не совсем корректен, один и тот же пациент может прибывать в различных вариантах метаболизма, и, следовательно, иметь разные типы гемодинамики, зависящие от патологического состояния.

Острый стресс приводит к увеличению уровня метаболизма, и, как следствие – увеличение DO_2 к тканям, скорости кровотока, компенсаторного снижения сосудистого тонуса.

Исходя из этого, человек с гипо- или гиперкинетическим типом находится в состоянии скомпрометированной гемодинамики и метаболизма. Причем *гиперкинетический* тип характеризует состояние компенсации, *гипокинетический* тип – состояние суб- или декомпенсации. И только *нормокинетический* тип гемодинамики у конкретного пациента с учетом всех выше описанных индивидуальных особенностей характеризует адекватное обеспечение и потребление кислорода.

Известно, что различные по природе стрессорные раздражители, а именно – хирургическая травма и наркоз, а также интенсивная физическая или психическая нагрузка – вызывают однотипную реакцию коры надпочечников: повышение уровня иммунореактивного кортизола примерно в одинаковой пропорции, схожие гемодинамические изменения. На модели операционного стресса было доказано, что пациенты с *гипокинетическим* типом гемодинамики имели, по сравнению с другими – худший реабилитационный потенциал. Реакция гемодинамики на операционный стресс в еще большей степени проявлялась снижением МОК, увеличением ОПСС, ведущими к ухудшению DO_2 и, как следствие, – к угнетению VO_2 . О наличии тканевой гипоксии и анаэробного энергетического обмена у таких больных свидетельствовал высокий уровень молочной кислоты в венозной крови [6]. При исследовании выявлено, что студенты с *гипердинамическим* типом гемодинамики уже в состоянии покоя имеют признаки напряжения адаптивных систем организма с активацией СНС, а при воздейст-

вии экзаменационного стресса происходило чрезмерное напряжение механизмов адаптации с сохранением *гипердинамического* типа, или трансформации его в *нормодинамический* тип. А при *нормодинамическом* типе гемодинамики воздействие стресса ведет к напряжению механизмов адаптации и формированию *гипердинамического* типа кровообращения. Компенсаторная гипердинамика кровообращения – ответная реакция на гипоксию, повышенную потребность тканей в кислороде и гиповолемию. Благодаря гипердинамии кровообращения, DO_2 превышает VO_2 .

Реакция гемодинамики на стресс зависит также и от типа темперамента. Представляет интерес факт, что при исследовании абсолютных (неиндексированных) показателей гемодинамики у разных типов темперамента наблюдаются некоторые различия в реакции на стресс, однако, при индексации показателей реакция одинакова и заключается в росте сосудистого сопротивления, без значительного изменения СИ, УИ.

В исследованиях, проведенных у здоровых людей, получены противоречивые данные типов гемодинамики (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика типов гемодинамики по литературным данным

Источник	Гипокинетический тип	Эукинетический тип	Гиперкинетический тип
Терегулов и др. (2015)	16,1%	63%	20,3%
Шхвацабая И.К. (1984)	29,8%	46,5%	23,7%
Оляшев Н.В. (2014)	16%	37%	47%
Шпак (2016)	24%	30%	32%

Из этого следует сделать вывод, что не оценивались индивидуальные характеристики напряженности обменных процессов. Это лишний раз доказывает то, что принцип деления на типы гемодинамики – условен.

Таким образом, корректнее говорить не о типе кровообращения, а о состоянии кровообращения на момент исследования по отношению к индивидуальной норме. То есть, у пациента с высоким СИ относительно индивидуальной нормы состояние оценивается как гипердинамия кровообращения, СИ в норме – нормодинамия, СИ ниже нормы – гиподинамия кровообращения.

Ведущим нейроимунным механизмом влияния стресса на гемодинамику является активация ВНС и ГГН, что сопровождается ростом продукции стрессорных гормонов. Было показано, что острый психологический стресс вызывает увеличение секреции адреналина, норэпинефрина, кортизола. Увеличение ЧСС и АД при стрессе обусловлено снижением тонуса ПНС или увеличением СНС [268]. Физическая нагрузка вызывает высвобождение норадреналина, а увеличение секреции адреналина возникает при нагрузках, превышающих 60% от максимального VO_2 индивидуума [271]. Эти подъемы в секреции норадреналина и адреналина вызывают увеличение ЧСС и АД.

При остром кратковременном стрессе данная реакция имеет физиологический смысл, известный как «борьба и бегства». В условиях сбалансированной работы всех регуляторов гемодинамики, обеспечивается DO_2 адекватная возросшей потребности организма в энергии. Однако длительная активность ГГН с повышенной продукцией гормонов стресса может явиться причиной возникновения и прогрессирования патологических состояний ССС [176].

Одним из таких состояний, ведущих к увеличению постнагрузки, является ЭД. Важным моментом регуляции сосудистого тонуса является баланс в продукции вазорегулирующих факторов эндотелия сосудов. Данное состояние связано, прежде всего, со снижением биологической доступности оксида азота (NO). В качестве причины может выступать инактивация NO за счет увеличения продукции активных форм кислорода, высокого содержания окисленных липопротеидов низкой плотности, развития воспалительных изменений сосуди-

стой стенки, высоких уровней ангиотензина II. Течение ЭД сопровождается увеличением синтеза вазоконстрикторных веществ, самым мощным из которых является эндотелин-I [142]. Данное состояние приводит к микроциркуляторным нарушениям [159, 289]. Было показано, что лабораторно-индуцированный психологический стресс вызывает временную ЭД. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации приводит к субклинической стадии атеросклероза. ЭД ассоциирована у пациентов с высоким стрессом на работе, и у пациентов со стрессовыми расстройствами (напр., депрессией) [70, 76, 317].

В увеличении постнагрузки при стрессе, кроме ЭД, принимает участие и СНС. Активация СНС, длительные и частые подъемы катехоламинов, ведут к вазоконстрикции в большинстве системных артерий и вен, что обеспечивает аллостатические изменения сердечнососудистых реакций. *Острый стресс*, помимо роста постнагрузки, может вызвать увеличение сердечного выброса. Увеличение МОК и постнагрузки приводит к повышению артериального давления. Эти изменения обеспечивают условия, благоприятные для развития артериальной гипертензии, ЭД и могут способствовать развитию атеросклероза [71, 301]. Известно, что хронический психологический стресс, в том числе и стресс на работе приводит к повышенному риску атеросклероза, гипертензии и метаболических нарушений [79, 246, 305, 329].

Подобные аллостатические изменения объясняют полученные результаты исследований. Например, реакция гемодинамики на стресс у лиц с ИБС и без ИБС – стереотипны, но у пациентов с ИБС выявлены более высокие вазоконстрикторные реакции и рост АД, чем у пациентов без ИБС [178].

При стрессовой нагрузке наблюдался подъем АД, обусловленный подъемом МОК, и отсутствие снижения или даже повышения ОПСС у лиц вне зависимости от социального статуса. В восстановительном периоде лица, имеющие низкий социальный статус, характеризовались снижением СИ ниже начальных значений, и высоким ОПСС. Очевидно, люди с низким социальным статусом имеют хронический стресс и подобная реакция гемодинамики объяснима с позиции *аллостаза* [156].

Известно, что гемодинамические реакции при стрессе являются ранними маркерами артериальной гипертензии, они более информативны чем измерение АД в покое [205]. Это обусловлено тем, что уровень АД человека зависит от многих факторов, а характер аллостатических изменений более ранний и постоянный признак будущей АГ. Этот факт можно объяснить с позиции гемодинамики, так как в покое у лиц со скомпрометированной гемодинамикой нормальные величины АД обусловлены механизмами компенсации в виде четырех регуляторов гемодинамики, а воздействие стресса адаптивной роли регуляторов гемодинамики – не достаточно, что приводит к росту АД. Так у пациентов с повышением АД во время психического стресса была найдена сильная корреляционная связь с наличием у них гипертрофии левого желудочка, в отличие от пациентов у кого определяли только уровень АД в покое.

1.3. Стрессассоциированные изменения мозгового кровотока

Помимо центральной гемодинамики, нарушается и *гемодинамика головного мозга* (ГМ). Причем ГМ имеет свои особенности при *остром* и *хроническом* стрессе. В некоторых областях головного мозга выявлена повышенная активность и приток крови при *остром стрессе* и наблюдается снижение притока крови при *хроническом стрессе* [210]. Данные изменения связывают как с генетическими особенностями, так и с нарушениями нейрососудистых связей, приводящими к когнитивной дисфункции и депрессии. При стрессе наблюдаются нарушения механизмов нейрососудистой связи, обеспечивающих изменения мозгового кровотока в соответствии с энергетической потребностью нейронов. Неадекватный кровоток гиппокампа приводит к снижению выработки кортизола в ответ на стресс, что увеличило риски развития депрессии.

Характер ГМ в условиях высокой аллостатической нагрузки имеет свои особенности [336]. Установлено, что при ишемии мозга дополнительное воздействие стрессоров сопровождается снижением кровотока по основной артерии, развитием отека мозга в зоне смежного кровоснабжения, причем ГМ ста-

новится зависимой от системного артериального давления. При воздействии стресса повышается активность нейронов, в условиях ухудшения сосудисто-нервных связей нарушается адекватная регуляция микроциркуляции мозга, что приводит к гемодинамическим нарушениям. Регуляция ГМ осуществляется эндотелием сосудов посредством вазодилататора *NO* и других вазоактивных веществ. Из *L*-аргинина образуется *NO*. В производстве *NO* эндотелием сосудов задействована эндотелиальная *NO*-синтетаза, в нейронах головного мозга – нейрональная, а индуцибельная *NO*-синтетаза экспрессируется в ответ на патологический процесс в макрофагах и клетках сосудистой стенки [338]. В головном мозге *NO* задействован в двух уровнях регуляции ГМ: ауторегуляции, в котором активно используется эндотелиальный *NO*, и в механизме нервно-сосудистой регуляции, реализующимся сложным взаимодействием между нейронами, астроцитами и микрососудами. В этом взаимодействии *NO* выступает в качестве модулятора, который за счет активации глутаматэргических и серотонинэргических интернейронов участвует в обеспечении адекватного ГМ [243]. При *хроническом стрессе*, вследствие снижения биодоступности *NO*, увеличения высвобождения супероксида, развивается ЭД сосудов головного мозга. Данными изменениями мозгового кровотока обусловлены высокие риски развития цереброкардиальных катастроф.

1.4. Гендерные различия реакции на стресс центральной и периферической гемодинамики, вегетативного статуса

Следует отметить гендерные различия мужчин и женщин в ответ на стресс. Различия обусловлены различным нейроэндокринными реакциями в ответ на стресс. У мужчин, подвергшихся острому психологическому стрессу, было более значительное повышение уровней адреналина по сравнению с женщинами, у которых адреналин незначительно или совсем не повышался. Сходные, но менее выраженные, гендерные различия были обнаружены в секреции норадреналина, причем у мужчин отмечалось большее изменение секреции норадре-

налина [267]. Эти различия привели к гипотезе, по которой мужская и женская реакции на психическое напряжение могут быть обусловлены различными механизмами, при этом мужчины считаются «сосудистыми» реакторами, а женщины – «сердечными».

Одним из механизмов, обуславливающих различный гемодинамический ответ на стресс, является более высокая чувствительность к периферическим α - и β -адренергическим рецепторам у женщин [147]. Другим предполагаемым механизмом, объясняющим большее увеличение инотропии и хронотропии у женщин, может быть более выраженная чувствительность и/или плотность адренергических рецепторов в миокарде. Оба механизма были подтверждены исследованиями, показывающими, что женщины реагируют более низкой секрецией катехоламинов во время острого психологического стресса, по сравнению с мужчинами [345, 346]. Было также отмечено, что различия между мужчинами и женщинами в секреции кортизола во время стрессовых задач незначительны, что также позволяет предположить, что СНС может играть ключевую роль в гемодинамических различиях у мужчин и женщин во время острого психологического стресса.

Более высокие уровни гормонов ГГН, обнаруженные у самок грызунов и в некоторых исследованиях у людей, предполагают большую активацию ГГН, что может быть связано с наличием *рилизинг-фактора кортикотропина* (РФК) у женщин. В некоторых исследованиях сообщается, что у самок грызунов повышается экспрессия РФК в паравентрикулярном ядре гипоталамуса в базальных ядрах, особенно при высоком уровне эстрогена [257]. Напротив, *острый стресс* и хронический легкий стресс увеличивают РНК-мессенджер РКФ (мРНК) в паравентрикулярном ядре в большей степени у мужчин, чем у женщин, и это может быть связано с тем, что у женщин более высокая базальная экспрессия РКФ, что может скрывать увеличение мРНК РКФ. С другой стороны, в некоторых исследованиях сообщалось, что дофаминовые нейроны в вентральной области интенсивно реагируют на стрессовые ситуации. Обнаружено, что нейробиологические и поведенческие реакции на стресс часто зависят от

пола. Наконец, *ренин-ангиотензин-альдостероновая система* (РААС) тесно связана с реакцией на стресс, а *ангиотензин II* является основным гормоном стресса, похожим на глюкокортикоиды и катехоламины. При воздействии стресса значительно повышает активность ренина и концентрация альдостерона в плазме [223]. Однако имеются противоречивые свидетельства гендерных различий в реакции РААС на стресс. У мужчин и женщин в постменопаузе ИПСС возрастает более значительно в ответ на внезапный стресс, тогда как у женщин в предменопаузе гипертензивная реакция обеспечивается главным образом возрастанием МОК. Данная реакция у женщин в предменопаузе обусловлена не РААС, а большей чувствительностью сосудистой стенки к норадреналину за счет особенностей β -адренорецепторов у данной группы женщин. Важно, что эти значительные изменения МОК и ИПСС наблюдаются без значительных изменений уровня АД. Это лишний раз доказывает необходимость профилактического измерения не только АД, но и показателей гемодинамики.

Мужчины и женщины реагируют на стресс одним и тем же психофизиологическим ответом, но различными гемодинамическими изменениями. Исследования показывают, что у мужчин повышается дАД и изменяется ОПСС при острых стрессах, в то время как женщины испытывают большие изменения в ЧСС во время стрессовой ситуации [108].

Кроме того, следует отметить, что ряд исследований показал, что мужчины имеют более высокий уровень АД, чем женщины, на протяжении большей части своей жизни, независимо от расы и этнической принадлежности [323]. В частности, острый стресс приводит к немедленному повышению АД в результате сужения сосудов, вызванного усилением активности СНС. Кроме того, *хронический стресс* может привести к артериальной гипертонии и другим нарушениям ССС в результате нарушений СНС и NO [283].

У юношей и девушек наблюдались разнонаправленные изменения значений ИПСС после нагрузки. Так, у юношей ИПСС увеличивался, что говорит о преобладании сосудистого компонента в гемодинамических реакциях на нагрузку. У девушек ИПСС значительно не менялся, однако, рост сАД указывает на пре-

обладание у них сердечного компонента в гемодинамических реакциях на нагрузку. Те же гемодинамические реакции получены у мужчин и женщин. Отмечено, что повышение АД на стресс, как правило, более выражено у мужчин, чем у женщин. Однако обнаружено, что китайские женщины среднего возраста оказались более восприимчивыми к психологическому стрессу, чем мужчины, АГ у женщин ассоциирована со стрессом на работе и бытовым стрессом. Выдвинуты предположения о двух причинах такого различия в результатах. Во-первых, мужчины и женщины выполняли разные виды работ, и конкретный вид работы может быть связан с конкретными реакциями. Например, в продольном исследовании низкоквалифицированная работа с низким социальным статусом ассоциировалась с АГ среди женщин, тогда как ненадежность работы и низкая самооценка ассоциировались с АГ у мужчин. Во-вторых, различные последствия психологического стресса могут быть связаны с социокультурным фоном. В Китае традиционная идеология, в которой мужчины и женщины не равны ни в социальном, ни в экономическом статусе. Хотя экономическое развитие сильно изменило эту ситуацию, многие женщины остаются на подчиненных должностях и зачастую не являются независимыми, особенно в сельских районах. В таких условиях женщины могут чаще подвергаться интенсивному влиянию и иметь более высокий риск функциональных расстройств, связанных с психологическим стрессом, чем мужчины. Очевидно, что социальные и национальные различия следует учитывать при сравнении воздействия стресса на разные группы населения.

1.5. Особенности реакции на стресс центральной и периферической гемодинамики, вегетативного статуса у лиц с ожирением

ПС является фактором риска ожирения, депрессии, ССЗ и смертности. Ожирением страдают 77% работников профессий с наличием высокого уровня стресса (пожарные, сотрудники скорой помощи, полицейские и военнослужащие [270]).

Особенностью гемодинамики у лиц с ожирением является гормон продуцирующая роль висцерального жира, в отличие от подкожного жира. Помимо гормонов, участвующих в метаболизме глюкозы (адипонектин, резистин, лептин), адипоциты продуцируют цитокины (*TNF- α* , *IL-6*), липиды, факторы свертывания, ангиотензиноген, АТ II, а также другие гормоны, влияющие на метаболизм и функциональную активность различных органов и тканей, в том числе мышцы, печень, головной мозг и сосуды [138, 276].

Ожирение снижает компенсаторную реакцию ССС в ответ на острый психический стресс [249]. Психический стресс индуцирует развитие окислительного стресса и последующую стрессообусловленную ЭД. Окислительный стресс рассматривают как маркер наличия ЭД у лиц с ожирением [264]. ЭД сопровождается выявленной отрицательной корреляционной связью между ИМТ и скоростью кровотока [321]. Таким образом, понимание связи между ожирением и психологическим стрессом может дать решающий вклад в определение патофизиологических механизмов развития гемодинамических нарушений и ССЗ. Пациенты с ожирением имеют низкую стрессоустойчивость за счет пребывания пациентов в состоянии *аллостаза*, обусловленном повышенной секрецией кортизола, норадреналина и адреналина, что, при психологическом стрессе длительностью более 10 минут, может вызвать повреждение ДНК в результате окислительного стресса [266]. Другим потенциальным механизмом, объясняющим вызванную стрессом ЭД при ожирении, является повышение лептина на фоне окислительного стресса и воспалительной реакции эндотелия, причем повышение уровня лептина положительно коррелирует с окружностью талии [174].

Гемодинамические нарушения, а также заболевания ССС у лиц с ожирением связывают с ЭД, активацией СНС, РАСС и системой натриуретических пептидов сердца. Причем значительный вклад в нарушения гемодинамики последних двух систем осуществляется за счет задержки натрия и жидкости в организме [300].

Нарушается баланс ВНС в виде преобладания тонуса СНС, увеличения концентрации норадреналина. Связь нарушений ВНС, обусловленных ожирением, доказывает их обратимость при снижении ИМТ [154].

Данные нарушения регуляции сосудистого тонуса приводят главным образом к нарушению капиллярного кровотока. Следствием этого является замедление общей скорости кровотока, снижающего DO_2 и питательных веществ к тканям.

При изучении основных показателей гемодинамики у пациентов с ожирением выявлялся *гиперкинетический* тип, о чем свидетельствовало увеличение объема циркулирующей крови, МОК при относительно нормальном ОПСС. В других исследованиях найдена корреляционная связь между ПИПСС и метаболическим синдромом, причем повышение ПИПСС коррелировало с ИМТ. А также найдена обратная корреляция между СИ и ИМТ. Кроме того представлены результаты исследований о положительной корреляции УО и МОК с увеличением ИМТ и слабой отрицательной корреляционной связи с СИ и УИ. Каждое увеличение ИМТ на 1 кг/м^2 было связано с увеличением МОК в среднем на 0,08 л/мин, и 1,35 мл увеличение УО [292]. На первый взгляд, противоречивые данные легко объяснить тем, что в одних исследованиях изучались абсолютные показатели ОПСС и МОК, а в других – индексированные показатели ПИПСС, СИ, причем формула ПИПСС исключала влияние хронотропного компенсатора.

Норма гемодинамических параметров у людей с ожирением имеет ряд особенностей. Ошибка при расчете может возникнуть при некорректном расчете ППТ и ОО.

Для оценки состояния гемодинамики и транспорта кислорода принято индексировать гемодинамические параметры от ППТ по формуле Дебюа, разработанной еще в 1916 году. В настоящий момент насчитывается более 25 формул расчета ППТ [98]. По данным исследователей, разброс по ППТ при использовании формул у пациентов с ожирением может достигать от 3% до 20%, что может повлиять на показатели расчета смертности. *Livingston & Lee* в 2001 пред-

ложили формулу, рассчитанную на статистически большей выборке с использованием методов, имеющую большую точность для людей, имеющих ожирение: ППТ (m^2) = $0,1173 \times M_T (\text{кг})^{0,6466}$.

Кроме того, оценка нормы СИ по методу Савицкого от ОО по таблицам Харисона-Бенедикта у пациентов с ожирением – ведет к риску некорректной оценки их нормы. Доказано наличие расхождения при использовании данной формулы у пациентов с ожирением, приводящего к 10-15% переоценки ОО. Данное расхождение обусловлено тем, что основной детерминантой ОО является так называемая безжировая масса тела, которая складывается из суммы составляющих: скелетные мышцы – 16%, внутренние органы – 84%. Костная и внеклеточная масса обладает низкой скоростью метаболизма. Вместе с тем не была доказана точность расчета ОО по безжировой массе тела. По нашему мнению, расхождение вызвано тем, что не учитывалась гормонпродуцирующая роль висцерального жира. Наибольшую точность у пациентов с наличием ожирения показало уравнение *Mifflin-St Jeor*. В этом исследовании сравнение расчетных значений проводили с фактически полученным значением золотого стандарта определения ОО (непрямой калориметрией), причем отклонение между расчетными и фактическими значениями составляющее $\pm 10\%$ считалось допустимым. Точность при таком расчете по уравнению *Mifflin-St Jeor* составила 56%, а по уравнению Харисона-Бенедикта 49%. Применение новых формул с включением оценки безжировой массы тела биоимпедансным методом, повысило точность измерений до 65%. Поэтому при расчете нутритивной поддержки у больных с ожирением, находящихся в критических состояниях, принято ориентироваться по формуле Харисона-Бенедикта не на фактическую массу тела, а на ИМТ, учитывая, что недооценка ОО лучше, чем недооценка ОО у таких больных. Величина ошибки в результатах расчета ОО объясняется влиянием множества внешних факторов: климатических условий, характера питания, образа жизни, наличия вредных привычек, в том числе и отсутствия анализа наличия или отсутствия стресса у исследуемых.

Таким образом, учитывая сложность индивидуального определения нормы СИ на основании формул ППТ и ОО, норму показателей гемодинамики для людей с ожирением рассчитать практически невозможно. Для расчета необходимо использовать индивидуальную норму от VO_2 , а данное исследование затруднительно проводить в амбулаторных условиях. Поэтому считаем, что для нивелирования индивидуальных различий целесообразнее оценивать динамику показателей, относительно ранее измеренных показателей в % отклонении.

2. Стресслимитирующие системы в поддержании гомеостаза, энантиостаза, аллостаза

В ответ на воздействие стресса в организме активируются системы, сдерживающие стрессовую реакцию – так называемые *стресс-лимитирующие системы* (СЛС). Выделяют центральные и периферические СЛС организма. К центральным относят: ГАМК-эргическую систему, серотонинергическую систему опиоидергическую систему.

ГАМК-эргическая система обладает функцией, ограничивающей стрессовую реакцию и предупреждающей стрессорные повреждения при действии повреждающих факторов внешней и внутренней среды. Запускает ГАМК-эргическую систему система *фертильных факторов*, зависящая от функции гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы. При активации ГАМК-эргической системы, запускаются СПА, проявляющиеся активацией холинергических, антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммунносупрессии.

ГАМК-эргическая система реализует антистрессорный эффект за счет снижения активности вегетативных центров СНС и в предупреждении избыточного выброса кортико-либерина и катехоламинов. Снижение выработки катехоламинов осуществляется как в ЦНС, так и в органах – за счет снижения высвобождение катехоламинов из симпатических нейронов. Доказано, что активация ГАМК-эргической системы предупреждает образование стрессорных язв же-

лудка и нарушения электрической стабильности сердца, фибрилляцию и остановку сердца при острой ишемии. При стрессе и депрессии наблюдается снижение ГАМК [10].

ГАМК представляет собой аминокислоту, содержащуюся в пищевых продуктах, таких как овощи, фрукты и ферментированные продукты [99]. Сообщалось, что низкие уровни ГАМК в крови связаны с заболеваниями головного мозга [104]. Тем не менее, пероральное введение высокой концентрации ГАМК показало различные эффекты у людей. ГАМК может снять беспокойство, уменьшить психологический стресс [131] и вызвать расслабление за счет увеличения общей и парасимпатической нервной деятельности [136]. Например, известно об эффективности применения чая, обогащенного ГАМК, в лечении стресса [309].

В качестве лекарственного препарата ГАМК-эргической системы используется – *γ-оксимасляная кислота* (ГОМК). ГОМК, в отличие от ГАМК, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, при введении немедленно подавляет стресс реакцию и может быть использована для профилактики стрессовых повреждений органов и тканей. Например, известно о кардиопротективном эффекте ГОМК при инфаркте миокарда. Однако, ввиду наличия гипнотического эффекта, в настоящий момент она применяется в основном в анестезологии и реанимации. Известно также о наличии стресспротективного эффекта ГАМК-содержащего препарата *аминалон*.

Серотонинергическая система играет ведущую роль в ослаблении поведенческих последствий воздействия стрессоров, участвует в регуляции поведения, эмоций, аппетита, температуры тела и выполняет протективную роль, являясь химическим посредником в синапсах лимбической системы мозга.

Серотонинергическая нейрональная система представлена многочисленными нейронами ядер центрального серого вещества, шва ствола и среднего мозга и широкой сетью аксонов, проецирующихся в различные структуры головного и спинного мозга. Эти структуры ЦНС традиционно рассматриваются как одно из главных звеньев эндогенной болеутоляющей системы.

Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-НТ) – биогенный амин с выраженными вазоконстрикторными свойствами, идентифицирован и назван *M. Rapport* и *I. Page*. У человека 90% 5-НТ содержится в энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и откладывается в запасяющих гранулах этих клеток. Из энтерохромаффинных клеток желудка и кишечника большая часть 5-НТ адсорбируется тромбоцитами и поступает в кровеносное русло. Остальной 5-НТ содержится в ЦНС. 5-НТ – один из моноаминов (норадреналин, дофамин, гистамин), поддерживающих гомеостаз, он выполняет функции нейротрансмиттера и тканевого гормона, участвуя в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма в норме и при патологии, играя важную роль в поддержании гомеостаза.

Известно о наличии основных 7 популяций серотониновых рецепторов: 5-НТ1А, 5-НТ1В, 5-НТ1D, 5-НТ1Е, 5-НТ1F, 5-НТ2А, 5-НТ2В, 5-НТ2С, 5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ5, 5-НТ6, 5-НТ7. Кроме того, известны подтипы 5-НТ1-рецепторов, находящиеся в сенсорном ядре тройничного нерва и в сосудах головного мозга. Селективные агонисты и антагонисты 5-НТ-рецепторов применяются для лечения депрессии, тревоги, боли, рвоты, мигрени.

5-НТ не проникает через неповрежденный ГЭБ. Предшественники и метаболиты, а также лекарственные препараты – антагонисты 5-НТ обладают свойством миновать ГЭБ. ГЭБ является границей, разделяющей запасы 5-НТ и серотониновые рецепторы (серотонинореактивные структуры) в организме на две части: 5-НТ и рецепторы 5-НТ в ЦНС и 5-НТ и рецепторы 5-НТ вне ЦНС.

Запасы 5-НТ и рецепторы 5-НТ, находящиеся вне ЦНС, названы *большим серотониновым циклом* (БСЦ), а 5-НТ, синтезируемый в ЦНС, и серотониновые рецепторы ЦНС – *малым серотониновым циклом* (МСЦ).

В ЦНС транспортную функцию, вместо тромбоцитов, могут играть те или иные вещества, находящиеся в спинномозговой жидкости. Кроме того, принципиальным отличием является скорость метаболизма 5-НТ: в ЦНС период полураспада равен 2–20 мин, в энтерохромаффинных клетках – 11–17 часов, а в

тромбоцитах – 33–48 часов, т.е. в «большом серотониновом цикле» период полураспада равен 11–48 часов, что в сотни и тысячи раз медленнее, чем в ЦНС [288].

Принципиально важно, что фармакологические закономерности влияния антагонистов и/или агонистов *5-HT* на взаимодействие *5-HT* с рецепторами *5-HT*, локализованными как в ЦНС, так и вне ЦНС, по-видимому, одинаковы, т.е., изучая их действие на изолированных отрезках кишок (наиболее удобной модели для их изучения), выявленные закономерности можно экстра- и интерполировать также и на ЦНС. Различными являются закономерности биотранспорта и чувствительность рецепторов *5-HT* к тем или иным антагонистам и агонистам. Взаимодействие же *5-HT* с рецепторами *5-HT* приводит к тому или иному биологическому ответу в зависимости от их локализации, а также количества *5-HT* и его антагонистов [288].

Повышение абсолютных значений содержания *5-HT* в спинномозговой жидкости может свидетельствовать не только о повышении его количества, но также о замедлении его метаболизма (период полураспада более чем 20 мин) и о том, что рецепторы *5-HT* блокированы антагонистами *5-HT* или его метаболитами, имеющими по сравнению с ним меньшую фармакологическую активность. В результате как в первом, так и во втором случае нарушается физиологическое действие *5-HT*, следовательно, и функция ЦНС.

При нарушении одного или нескольких звеньев МСЦ в ЦНС может возникнуть относительная и абсолютная серотониновая недостаточность, которая будет в той или иной степени нарушать функции ЦНС.

При возникновении относительной или абсолютной гипосеротонемии (нарушений в одном или нескольких звеньях БСЦ) возможно нарушение взаимодействия *5-HT* с рецепторами *5-HT* гладкой мускулатуры и тромбоцитов, что будет приводить к нарушению их нормальной (физиологической) функции. Нарушение же сократительной способности гладкой мускулатуры одного или нескольких органов в конечном итоге должно привести к нарушению гомеостаза и к смерти организма.

Определен перечень патологических процессов (нарушений звеньев МСЦ), которые могут приводить к появлению относительной или абсолютной серотониновой недостаточности в ЦНС:

1. Патологические процессы в ЦНС, приводящие к нарушению синтеза, хранения и выделения *5-HT*.

2. Патологические процессы различного генеза, нарушающие транспортировку *5-HT* в ликворе и приводящие к серотониновой недостаточности.

3. Патологические процессы, сопровождающиеся появлением в ликворе экзогенных и/или эндогенных веществ, ускоряющих или замедляющих метаболизм *5-HT*.

4. Применение лекарственных препаратов и др. химических веществ — антагонистов и/или агонистов *5-HT*, блокирующих взаимодействие *5-HT* с серотониновыми рецепторами в ЦНС, включая отравление (передозировку) этими препаратами.

5. Сочетание двух и более патологических факторов, которые в отдельности были компенсированы, но в совокупности приводят к появлению в ЦНС относительной и абсолютной гипосеротонинемии.

При этом необходимо учитывать, что рецепторы *5-HT* находятся как в ЦНС, так и вне её, и нарушение одного или нескольких звеньев БСЦ приводит к нарушению МСЦ, и наоборот, если первичное нарушение произошло в МСЦ, то оно распространяется и на БСЦ [288].

Распространение же и суммация нарушений в МСЦ и БСЦ проявляются во всем «общем серотониновом цикле», т.е. клинической картиной серотониновой недостаточности различной выраженности.

Клинические проявления синдрома серотониновой недостаточности могут реализовываться в виде нарушений функции ЦНС (нарушение сознания), функциональной кишечной непроходимости и ДВС-синдрома, тогда как мозаичность и тяжесть клинической картины будут зависеть, в частности, от способности того или иного психотропного препарата проникать через ГЭБ, и связываться с рецепторами *5-HT* тромбоцитов и гладкой мускулатуры.

Данный подход, с использованием представления о «серотониновых циклах», позволяет объяснить патологические процессы и их компоненты, приводящие в организме животных и человека к относительной или абсолютной серотониновой недостаточности.

Острый и хронический стресс влияют на микроглию, поэтому особое значение имеет участие серотонинергической системы в регуляции иммунных процессов в ЦНС. С помощью метода конфокальной микроскопии было показано, что микроглиальные клетки находятся в непосредственной близости (менее 1 мкм) от аксонов серотонинергических нейронов [269]. Функции микроглиальных серотониновых рецепторов до конца не изучены. В мозге человека идентифицирована экспрессия лишь подтипа серотонинового рецептора – 5-*HT7* и установлена его роль как модулятора внутриклеточного уровня цАМФ. Возможно, что увеличение активности серотонинергических нейронов, вызванное стрессом, способствует активации близлежащих микроглиальных клеток по механизму объемной нейротрансмиссии. Следует отметить, что активированный статус микроглии не всегда приводит к выделению провоспалительных агентов (цитокинов, *NO*, активных форм кислорода). Всё больше исследований указывают на неоднородность микроглиальной популяции и одновременное наличие микроглии с про- и противовоспалительной активностью. В ответ на стимуляцию 5-*HT* увеличивается подвижность микроглиальных клеток, чувствительность к АТФ, но фагоцитарная активность в таких клетках не наблюдается. С другой стороны, активация серотониновых рецепторов микроглии может стимулировать выброс цитокинов, таких как *TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-1 α* , *IL-6*. Было отмечено, что ингибирование переносчика 5-*HT* (*SERT*) и следующее за ним понижение уровня 5-*HT* в межклеточном пространстве, индуцирует активацию микроглии, последующий выброс *NO*, и, как следствие, – гибель нейронов, в особенности, допаминергических. *SERT* представляет собой мембранный белок, который регулирует сигнальный потенциал 5-*HT*, быстро выводя 5-*HT* из внеклеточного пространства. Получены данные о прямом участии серотонинергической системы через *SERT* в выработке катехоламинов. *Хромаффинные клетки коры над-*

почечников (ХККН) входят в нейроэндокринную ветвь СНС и секретируют катехоламины для координации физиологического ответа на стресс. *SERT* находится и в ХККН, *SERT* взаимодействует с 5-*HT*1A-рецепторами для модулирования экзоцитоза катехоламинов из ХКНН, причем *SERT* ХККН координирует накопление 5-*HT* для повторного использования в секреции катехоламинов, причем в аутокринном режиме. Кроме того, *SERT* отсутствует в тромбоцитах и это нарушает доставку 5-*HT* из БСЦ в надпочечник и другие ткани [238]. Участием в выбросе катехоламинов объясняются данные исследований показывающих, что прием препаратов 5-*HT* у пациентов с острым стрессом нормализует не только психологический статус, но и нормализует сердечнососудистые реакции на стресс [52].

Микроглия, подобно моноцитам крови, способна существовать в двух поляризационных формах – *M1* и *M2*, и недавнее исследование продемонстрировало, что человеческие макрофаги в зависимости от их поляризации экспрессируют разные уровни рецепторов к 5-*HT*. Было установлено, что рецепторы 5-*HTR2B* и 5-*HTR7* предпочтительно экспрессируются противовоспалительными *M2*-подобными клетками, что указывает на роль 5-*HT* в поляризации макрофагов. Действительно, стимуляция 5-*HT* этих клеток вызывала увеличение экспрессии генов, связанных поляризацией *M2*, и уменьшение экспрессии маркеров *M1*. Кроме того, было доказано, что действие 5-*HT* опосредуется 5-*HTR2B* и 5-*HTR7* рецепторами, а фармакологический анализ показал, что 5-*HT* через эти рецепторы также способствует цитокинозависимой поляризации моноцитов человека [110]. Важно отметить, что существование в анксиогенных структурах мозга серотонинергических проекционных связей, наряду с данными о наличии у микроглии серотониновых рецепторов, дают основание говорить об участии 5-*HT* в развитии и поддержании патологических тревожных состояний не только в роли нейромедиатора, но также и как модулятора процесса нейровоспаления. Участие 5-*HT* в нейровоспалении доказывают данные исследований. 5-*HT* влияет на иммунную систему, снижая количество *T*-лимфоцитов, продуцирующих *IL-17* и *IFN-γ*, а также подавляя продукцию *IL-6*, *IL-17* и *IFN-γ in vitro*. В

исследовании, на примере энцефалита, было установлено, что применение *арилпиперазина*, обладающего высоким сродством к 5-HT_{1a}-рецепторам, – снижает экспрессию генов, кодирующих провоспалительные цитокины *IL-6*, *IL-17* и *IFN-γ* в ЦНС. В другом исследовании, при сочетанном лечении СА и *мексикором*, наблюдалась также нормализация уровней *TNF-α*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-4*, *IL-10* и достоверно уменьшалась концентрация *IFN-α*, *IFN-γ*, *IL-1α*, *IL-1β* [135]. При хроническом стрессе, кроме нейровоспаления, происходит и системная воспалительная реакция, при которой цитокины, минуя ГЭБ, нарушают метаболизм триптофана, что приводит к серотониновой недостаточности [279].

Известны нейротрофические эффекты 5-HT на развивающуюся нервную ткань: он оказывает влияние на пролиферацию нейроглии, дифференцировку нейронов, синаптогенез, миелинизацию аксонов и ускоряет формирование функциональной активности нервных клеток. В экспериментальных работах было доказано негативное влияние дефицита 5-HT на нервную ткань в критические периоды внутриутробного развития ЦНС [347]. Установлено, что у здоровых новорожденных детей наибольшие концентрации 5-HT отмечаются в конце 1-го месяца жизни, что связано с интенсивными процессами нейроонтогенеза у новорожденного ребенка. Известно, что нейрогенез происходит не только в эмбриональном и раннем постнатальном периоде, но и у взрослого человека в течение жизни, преимущественно в субвентрикулярной зоне и зубчатой извилине [170]. Перечисленные выше исследования позволяют также предположить участие 5-HT в процессах восстановления функции ЦНС при *остром стрессе*. Ранее получены данные о стимуляции 5-HT нейрогенеза и активации нейротрофических факторов у взрослых пациентов после черепно-мозговой травмы. Высокие концентрации 5-HT у данной категории пациентов могут не только отражать состояние стресса со сниженным потреблением 5-HT, но и могут свидетельствовать об активном участии этого нейромедиатора в процессах нейрогенеза, актуальных при повреждении головного мозга в случаях черепно-мозговой травмы. Применение препаратов, увеличивающих содержание 5-HT в крови, способствует активации репаративных нейропластических процессов,

что клинически соответствует регрессу неврологического и когнитивного дефицита и улучшению психовегетативного статуса.

Существуют данные, что *острый* и *хронический стресс* влияют на серотонинергическую систему мозга, в частности, на выброс, обратный захват и уровень внеклеточного 5-НТ, а также на количество пре- и постсинаптических серотониновых рецепторов в регионах мозга, ответственных за формирование страха и тревоги: фронтальной коре, гиппокампе, миндалине и ядрах шва. Нейроны шва среднего мозга посредством 5-НТ участвуют в регуляции мозгового кровотока. В случае *хронического стресса* ответная реакция сопровождается нарушением поведенческих адаптационных механизмов с возможным развитием тревожных психических состояний и депрессии.

Показано, что у млекопитающих стрессорные воздействия увеличивают уровень триптофана в центральной нервной системе. Это может влиять на активность серотонинергических нейронов, так как триптофан является ключевой аминокислотой в синтезе 5-НТ.

5-НТ МСЦ участвует в регуляции микроциркуляции головного мозга и периферических тканей за счет прямого воздействия на гладкую мускулатуру. При взаимодействии 5-НТ с серотонинреактивными структурами гладких мышц происходит сокращение гладкой мускулатуры. 5-НТ адсорбируется тромбоцитами, обеспечивающими его сохранность и транспорт.

Средний диаметр эритроцитов (7–7,5 мкм) превышает диаметр микроциркуляторного русла (4–5 мкм), поэтому эритроциты, проходя через капилляры, оказывают давление на их стенки или на пристеночно расположенные тромбоциты, которые перфузируются через микроциркуляторное русло непрерывно и из каждого тромбоцита под давлением эритроцитов идет выдавливание «лабильного» 5-НТ, который реагирует с серотонинреактивными структурами гладкомышечных элементов стенки капилляра и происходит сокращение гладкомышечных элементов – спазм капилляра. Такая пульсация капилляров обеспечивает функционирование микроциркуляторного русла, восстанавливаются нарушенные обменные процессы между кровью и тканями, ликвидируется ги-

поксиа клеток. После выделения 5-HT тромбоциты вновь адсорбируют 5-HT из энтерохромафинных клеток ЖКТ и уже с новой порцией 5-HT перфузируются через микроциркуляторное русло.

Учитывая комплексное влияние серотонинергической системы на основные патогенетические звенья *острого* и *хронического стресса*, а также доказанное наличие серотониновой недостаточности при стрессе – считаем перспективным научным направлением разработку методики влияния на функциональную активность серотонинергической системы. Кроме того, известен синергизм и взаимное потенцирование эффектов опиоидергической и серотонинергической систем.

Активация опиоидергической системы происходит через усиление синтеза и освобождения эндогенных опиоидных нейропептидов, которые в настоящее время делятся на три группы: проэнкефалиновая, пропiomеланокортиновая (наибольшее физиологическое значение из этой группы имеет β -эндорфин) и продинорфиновая. Опиоидные действия в первую очередь связаны с μ -опиоидным рецептором (MOR), для которого β -эндорфин, эндоморфин и энкефалины являются более селективными [251]. Эти нейропептиды обладают выраженным седативным действием, повышают порог чувствительности для болевых раздражителей, обладают способностью подавлять продукцию гипофизарных стрессорных гормонов, ограничивают чрезмерную активность СНС, предупреждая тем самым опосредованные катехоламинами повреждения в организме. Ограничение эффектов СНС осуществляется также путем угнетения через опиатные рецепторы – процесса высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний.

Этот результат достигается за счет ингибирования опиатами аденилатциклазы и уменьшения по этой причине транспорта ионов кальция Ca^{2+} в пресинаптические мембраны.

Антистрессорная функция эндогенных опиоидов подтверждается их высвобождением в ответ на стресс. Например, многие стрессы вызывают анальгезию, которая толерантна к морфину и блокируется налоксоном. У пациентов с по-

стравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) введение налоксона вызывает боль. При воздействии *хронического стресса* высвобождается достаточное количество эндогенных опиоидов для экспериментального имитирования состояния опиоидной зависимости, которое проявляется в виде абстинентного синдрома при введении налоксона. В других исследованиях обнаружено повышение мРНК препроэнкефалина в определенных областях мозга и β -эндорфина в плазме в ответ на острый стресс [153].

Энкефалин и *кортикотропин-рилизинг гормон* (КТГ) содержатся в одних и тех же областях головного мозга и работают в норме в реципроктном режиме. В паре они отвечают за эндокринные, поведенческие и вегетативные компоненты ответа на стресс [94]. Принимая во внимание факт их противоположных «про-стресс» и «антистресс» эффектов, анатомическое перекрытие между КТГ и эндогенными опиоидами в головном мозге опосредует эти нейромодуляторы для совместной работы с тонкой настройкой нейрональной активности в ответ на стрессор. В этой ситуации дисбаланс в пользу любого нейромодулятора может иметь патологические последствия. Примером этого соотношения служат нейроны *голубого пятна* (ГП), отвечающего за выработку норадреналина, которые способны реагировать как на КТГ, так и на энкефалин, оказывающие противоположные эффекты.

Данные исследований подтверждают защитные эффекты опиоидов. Введение морфина вскоре после травмирующего события снижает частоту ПТСР [295]. В исследовании, проведенном на грызунах, наличие физического и эмоционального стресса увеличило добровольное потребление морфина [210].

Вызванное *острым стрессом* высвобождение опиоидов снижает чрезмерные эффекты КТГ, но постоянное повышение при повторном или хроническом стрессе может вызывать стойкие изменения в нервных связях, которые приводят к толерантности к опиоидам и различным зависимостям. Это объясняет связь стресса с наркоманией, алкоголизмом и курением и т.д., например, мыши и крысы, подвергшиеся повторному стрессу, проявляют умеренные признаки отмены опиатов при введении антагониста налоксона. Данное абстинентное со-

стояние вызвано преобладанием эндогенных опиоидов над КТГ. В отличие от характерной острой стресс-индуцированной активации нейронов ГП, повторный социальный стресс подавляет активность нейронов ГП. Это связано как с потерей возбуждения, вызванного КТГ, в связи со снижением чувствительности рецепторов, так и с повышенным высвобождением опиоидов и передачей сигналов *MOR*. Введение налоксона в течение 10 дней после последнего воздействия социального стресса вызывает активацию нейронов ГП, с развитием легкой формы абстинентного синдрома. Таким образом, при *хроническом стрессе* изменяется преобладающая регуляция ГП с КТГ-опосредованной активации на опиоид-опосредованное ингибирование. Данное состояние способствует снижению стресс-реакции, но может привести к разным формам зависимости, для избежания негативных последствий относительной гипозендорфинемии. У пациентов с ПТСР имеется этот механизм объясняет синдром гипозендорфинемии в виде ослабления чувствительности к опиоидной анальгезии, более частое использование анальгетиков и высокий риск опиатной зависимости. Таким образом, опиоидергическая система, как стресслимитирующая система, при *хроническом стрессе*, сама по себе может привести к стрессасоциированной патологии [244].

Кроме воздействия на ЦНС, эндогенные опиоиды воздействуют и на периферии, отвечают за связь между нейроэндокринной и иммунной системой. Получены доказательства, свидетельствующие об угнетении активности НК-клеток после введения высоких доз морфина, а эндорфины и энкефалины, синтезируемые гипофизом, способны подавлять синтез антител *in vitro*. Взаимодействие этих систем подтверждают данные о существовании в тимусе опиоидных рецепторов. При этом оказалось, что опиоидные рецепторы вилочковой железы были на несколько порядков активнее, чем в головном мозге и гипофизе. Кроме того, получены прямые доказательства синтеза опиоидных пептидов клетками тимуса, а также выявлена обратная корреляция между концентрацией в крови опиоидов и величиной вилочковой железы у здоровых детей раннего возраста [335]. Получены данные о реципрокном взаимодействии центрального

и периферического звена эндогенной опиоидной системы. Таким образом, при стрессе активизируется не только ГГН, но и гипатоламо-гипофизарно-тимусная система через опиоидерическую систему, которая ограничивает стрессповреждающий эффект чрезмерной активности ГГН.

Участие в стресс-реакции принимают также периферические стресс-лимитирующие системы: антиоксидантная система, система простагландинов, система *NO*.

Система простагландинов в ответ на стресс реагирует увеличением фосфолипазы с образованием основного предшественника простагландинов – арахидоновой кислоты под воздействием простагландин-синтетазы приводит к увеличению концентрации простагландинов.

Активация антиоксидантной системы ограничивает стрессорные повреждения и обеспечивает более совершенную адаптацию к экстремальным ситуациям. Выявлено участие активности антиоксидантной системы в головном мозге в адаптации к гипоксии.

Система синтеза *NO* участвует в ограничении стресс-реакции, воздействуя как на центральные, так и на периферические механизмы. Центральный стресс-лимитирующий механизм связан с ограничением активности ГГН и СНС, вызванным увеличением концентрации *NO*. Периферический стресслимитирующий механизм связан с участием *NO*-зависимых механизмов подавления свободнорадикального окисления. Данный механизм реализуется за счет повышения концентрации антиоксидантных ферментов и за счет антиоксидантных свойств самого *NO*. Кроме того, *NO* активирует синтез эндогенных цитопротекторных систем и синтез стресс-белков семейства *HSP70* (белки теплового шока) [5]. Известно, что данные стресс-белки являются важной системой защиты клеток от стрессорных повреждений. *NO* оказывает стресспротективное действие путем влияния на систему гемостаза. Совместно с простагландинами группы *E* и простацikliном предупреждает стрессассоциированное повышение адгезии и агрегации тромбоцитов.

NO влияет и на стрессассоциированную ЭД. Ауто- и паракриновые функции *NO* позволяют рассматривать *NO* как универсальное ангиопротективное вещество, от которого зависят структурные изменения сосудистой стенки, такие как пролиферация и рост гладкой мускулатуры сосудов. В основе увеличения медиального слоя как резистивных, так и крупных артерий лежит процесс увеличения числа *гладкомышечных клеток сосудов* (ГМК), называемый гиперплазией, или увеличение клеточной массы – гипертрофия, а также сочетание этих двух процессов. Гипертрофия ГМК связана с увеличением синтеза ДНК и выражается в полиплоидии клеток [157, 27], замедление образования неоинтимы и утолщение стенок сосудов, рост мезангинальных структур, состояние экстрацеллюлярного матрикса, определяя тем самым скорость прогрессирования атеросклероза и развитие его осложнений [343].

NO обладает противовоспалительными свойствами, связанными с его способностью ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, которые привлекают моноциты к эндотелиальной поверхности и облегчают их проникновение в сосудистую стенку, ингибируя атеросклеротический процесс.

Наконец, *NO* влияет на активность эндогенных защитных систем – простагландинов, антиоксидантов (которые уже успешно применяются в комплексном лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий) и белков семейства *HSP70*. В условиях организма в качестве метаболитов *NO* преобладают нитраты. Суммарная оценка нитратов и нитритов является общепринятым методом оценки общего синтеза *NO* в биологических средах [316].

Подтверждением стресс-протективной функции *NO* служат данные исследований. Блокада синтеза оксида азота приводила к снижению устойчивости к стрессу, что выражается в увеличении гибели животных в период стрессирования, снижении функциональных (инотропных) резервов сердца и падения АД.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО СТРЕССА ПУТЕМ АКТИВАЦИИ СТРЕССЛИМИТИРУЮЩИХ СИСТЕМ

1. Транскраниальная электростимуляция как метод активации стресслимитирующих систем

1.1. Общие представления о методе ТЭС и его обоснование

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС) – это неинвазивное электрическое воздействие на организм человека, избирательно активирующее защитные (антиноцицептивные) механизмы мозга в подкорковых структурах, работа которых осуществляется с участием эндорфинов и серотонина как нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. ТЭС – метод, разработанный в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург) коллективом авторов во главе с В.П. Лебедевым. Открыты многочисленные положительные ответные реакции организма на ТЭС, включающие восстановление центральной регуляции гемодинамики, нормализацию периферического кровообращения, водно-солевого и азотистого обмена, активизацию процессов окислительного фосфорилирования.

Механизм действия связан с неинвазивной избирательной активацией защитных (эндорфинергических и серотонинергических) механизмов головного мозга. При действии импульсного тока на эндорфинергические структуры головного мозга происходит стимуляция выработки β -эндорфина, является стресс-лимитирующим гормоном, снижает активность СНС, активность ГГН, таким образом, снижается активность КПА, стимулируются СПА. Эндокринные эффекты опиоидов включают торможение выработки вазопрессина, окситоцина, глюкокортикоидов, катехоламинов, ингибирование гонадотропной секреции гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Кроме того, ТЭС влияет на функциональную активность ЦНС. Воздействие импульсного тока низкой частоты подавляет активирующее влияние ретикулярной формации на кору головного мозга и гиппокамп, приводящее к снижению сосудистого тонуса и восстановлению метаболических процессов, что важно при наличии хронического стрессирующего фактора. На ЭЭГ определяется увеличение активности альфа-ритма, снижение активности бета-ритма, дельта, тета-ритма. Известны работы, доказывающие эффективность ТЭС в лечении психоэмоционального стресса.

Саногенетическое действие ТЭС при ПС состоит в активации системы ауторегуляции мозгового кровотока и проявляется в нормализации тонуса церебральных сосудов, снижении возмоторных реакций в ответ на стресс, оптимизации мозговой нейродинамики и стабилизации артериального давления, вегетативного дисбаланса, нормализации психофизиологического статуса, антистрессорном действии, снятии утомления, устранении признаков депрессии, повышении нейропсихической устойчивости, стимулировании процессов репарации в различных органах и тканях [172]. Известно о профилактическом применении ТЭС, обладающем кардиопротективным, церебропротективным, гепатопротективным действием [173]. Известно о применении ТЭС при синдроме хронической усталости за счет нормализации цитокинового статуса с последующим исчезновением симптомов, связанных с цитокиновым дисбалансом, купированием признаков вегетативной дисфункции. Гомеостатическое действие ТЭС на иммунную систему обусловлено снижением продукции провоспалительных цитокинов и увеличением содержания противовоспалительных в крови и ликворе [189].

Учитывая воздействие ТЭС на основные патогенетические звенья стресса, ТЭС является перспективным методом в лечении ПС [180]. Потенцирование эффектов ТЭС вызывается препаратами, увеличивающими количество 5-НТ в ЦНС, ГАМК [261, 304].

1.2. Трансцеребральный электрофорез серотонина как метод потенцирования эффектов транскраниальной электростимуляции

Недостатками ТЭС терапии является необходимость курсового применения, интенсивность стимуляции ограничивается местными раздражающими эффектами на кожу, метод редко используется как самостоятельный и применяется в комплексном лечении заболеваний. Поэтому в настоящее время существует множество сочетанных с ТЭС-терапией методик при лечении мигрени, заболеваний печени, наркомании и алкоголизма, заболеваний желудочно-кишечного тракта, при сопровождении беременности и т.д. Известно о потенцировании эффектов ТЭС через серотонинергическую систему с помощью препаратов увеличивающих *5-HT* в ЦНС.

Применение экзогенного *5-HT* обосновано при стрессе, так как известно что он в малых дозах (25-50 мкг/100 г веса тела) обеспечивает формирование СПА и вазодилатации: рост активности ПНС, антиокислительной и антисвертывающей активности, вызывает подъем в гипоталамусе ГАМК, умеренное снижение ацетилхолина и норадреналина. В плазме крови достоверно увеличивается содержание ацетилхолина, умеренно снижается содержание адреналина, норадреналина, *5-HT*, кортизола.

В больших дозах (свыше 50 мкг/100 г веса тела особи) – вызывает вазоконстрикцию и кататоксический эффект, проявляющийся в виде достоверной динамики ацетилхолина, норадреналина и ГАМК. В плазме крови наблюдались противоположные эффекты, в отличие от режима малых доз проявляющиеся снижением содержания ацетилхолина. Адреналин, норадреналин, *5-HT*, кортизол при этом возвращаются к исходному уровню, или значительно превышают его. Известно об участии *5-HT* (экзогенного), как регулятора вазоконстрикторных реакций. Из концепции *серотониновой недостаточности* следует, что для восстановления регуляции сосудистого тонуса требуется экзогенное введение дополнительных доз *5-HT* в виде лекарственного препарата – СА. На фоне

внутривенного введения СА установлено улучшение микроциркуляции ишемизированных зон миокарда, снятие стрессассоциированной ишемии тканей [253]. Введение СА способно замедлять патогенетические механизмы старения [327].

Кроме того, можно предположить наличие противовоспалительных эффектов экзогенного 5-НТ при стрессе, доказаны противовоспалительные эффекты препаратов, увеличивающих содержание 5-НТ в ЦНС. Выявлено снижение провоспалительных цитокинов, вызывающих депрессию [224], в частности снижение продукции *IL-1 β* и *TNF- α* [183]. Выявлено, что при эффективном лечении умеренной и тяжелой депрессии снижались цитокины *Th1* (*IFN- γ*) и повышались противовоспалительные *Th2* (*IL-10*). Данные изменения связаны с повышением *TGF- β* продуцируемого *Th3*, играющего ключевую роль в модулировании баланса между пулами клеточного иммунитета *Th1* и *Th2* [331]. Непрямые противовоспалительные эффекты антидепрессантов проявляются через повышение норадреналина, обладающего иммуносупрессивными свойствами ЦНС. Дополнительным доказательством служит тот факт, что резистентные к лечению депрессии – ассоциированы с признаками иммунной активации [72]. Противовоспалительный эффект обнаружен и у других веществ: препаратов лития, вальпроевой кислоты [286] атипичных нейролептиков. Влияние на иммунные показатели было зарегистрировано также при использовании электросудорожной терапии и метода стимуляции вагусного нерва, методов, применяемых для лечения резистентной депрессии. Связь между нейровоспалением и депрессией, то есть с нехваткой 5-НТ в МСЦ, доказывает эффективность короткого курса глюкокортикоидных препаратов [285, 293].

Однако, применение фармакологических препаратов и электросудорожной терапии ограничено из-за наличия побочных эффектов. СА, вводимый внутривенно, в норме не проникает через ГЭБ, но способен проникнуть в ионной форме с помощью электрофореза. Применение ТЭ СА улучшает состояние больных с рассеянным склерозом, бронхиальной астмой.

Остается неизученным вопрос потенцирования антистрессорных эффектов ТЭС путем совместного использования с ТЭ с СА (ТЭ СА), выбор оптимально-

го режима при котором будет происходить как при ТЭС, так и при ТЭ. С помощью данного воздействия будет реализован периферический эффект 5-НТ в виде релаксации сосудов головного мозга, и, учитывая проникающие действие электрофореза СА через ГЭБ, – центральное действие в виде усиления активации серотонинергической и опиоидергической систем.

1.3. Практическое применение ТЭС при профессионально обусловленном стрессе

1.3.1. Объект исследования

Исследования проводились в условиях здравпункта АО НПО «Сплав» предприятия в специально оборудованном кабинете, с нормальной комнатной температурой, освещением, влажностью, с отсутствием вредных производственных факторов.

Санитарно-гигиеническое изучение условий труда включало микроклиматические параметры, электромагнитные излучения, уровней шума и освещенности по общепринятым методикам, на основе данных аттестации рабочих мест. На основе хронометражных исследований определялась напряженность и тяжесть труда. Оценка условий труда по классам вредности проводилась в соответствии с Руководством Р.2.2.2006-05.

Влияния факторов трудовой деятельности. При оценке трудовой деятельности выявлено наличие следующих вредных факторов:

а) *высокие интеллектуальные нагрузки* (творческая деятельность, требующая решения алгоритма и/ или единоличное руководство в сложных ситуациях, контроль и предварительная работа по распределению заданий другим лицам, работа в условиях дефицита времени и информации с повышенной ответственностью за конечный результат).

б) *высокие эмоциональные нагрузки* (ответственность за функциональное качество конечной продукции, работа, связанная с персональной ответственностью

сти за повреждение оборудования, остановку технологического процесса и с риском для жизни).

Таким образом, трудовая деятельность исследуемых ИТР по показателям напряженности трудового процесса соответствовала максимальному классу напряженности труда «Вредный напряженный труд 2 степени».

Гигиенические исследования показали, что условия труда в рабочих помещениях по уровню выраженности факторов производственной среды относятся к категории допустимых, что дает основание рассматривать изменения ФСО работающих, как следствие влияния фактора *напряженности трудовой деятельности*.

Критерии включения:

– Наличие добровольного информированного согласия участия в исследовании.

– ИТР, предъявляющие жалобы на ухудшение самочувствия.

– ИТР без наличия жалоб.

– Отсутствие отпуска в период исследования.

Критерии не включения:

– Наличие острых или хронических заболеваний.

– Наличие вредных привычек.

– Наличие профессиональной вредности.

– Наличие ожирения 1 ст. и выше. (ИМТ>30).

Критерий ожирения введен ввиду наличия особенности реакции на стресс, отсутствия разработанных индивидуальных норм гемодинамики для данной категории пациентов.

Критерии исключения:

– ИТР, предъявляющие жалобы на непереносимость ТЭС.

– Появление заболеваний в период исследования.

– Состояние соответствующие коду МКФ d2408.4

Дизайн исследования:

Дизайн исследования выполнен в соответствии с современными действующими рекомендациями по рандомизированным клиническим исследованиям. *CONSORT* 2010 [320]. Проведено сравнительное простое слепое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах и проспективное когортное исследование в 4 этапа.

На первом этапе были обследованы ИТР предприятия АО «НПО «СПЛАВ» им. А.Н. Ганичева». Проведено стандартное клиническое исследование, включающее осмотр профильных специалистов, по показаниям – лабораторное исследование, определение гемоглобина капиллярной крови, расчет ИМТ. Также проведено функциональное исследование включающее: интегральное исследование гемодинамики и транспорта кислорода, исследование ФСО, вегетативного статуса. По данным функционального исследования испытуемые в соответствии с *международной классификацией функционирования* (МКФ) разделены на 3 группы: ИТР имеющие острую стадию стресса, ИТР имеющие хроническую стадию стресса, ИТР не имеющие стресса – группа сравнения. Далее проходило психофункциональное тестирование включающее определение уровня стресса, ФСО, психосоматических жалоб.

На втором этапе исследования проводилась коррекция стресса в группе острого стресса и хронического стресса. Проведена стратифицированная рандомизация по принципу гендерно-возрастной схожести на 4 подгруппы:

подгруппа А (ПГ А) сотрудники имеющие острый стресс, коррекция проводилась ТЭС совместно с *музыкально-речевым суггестивным воздействием* МРВ.

подгруппа Б (ПГ Б) сотрудники имеющие острый стресс, коррекция проводилась ТЭС совместно с ТЭСА совместно с МРВ.

подгруппа В (ПГ В) сотрудники имеющие хронический стресс, коррекция проводилась ТЭС совместно с МРВ

подгруппа Г (ПГ Г) сотрудники имеющие хронический стресс, коррекция проводилась ТЭС совместно с ТЭСА совместно с МРВ.

Показано, что стратификация повышает статистическую мощность небольших рандомизированных исследований почти на 12%, особенно при выраженном эффекте вмешательства или сильном прогностическом значении переменных, которые учитывались при стратификации [320].

На третьем этапе и четвертом этапе исследования после проведения курса коррекции у всех испытуемых проведены повторные функциональные и психофункциональные исследования.

1.3.2. Методы психофункционального исследования

Функциональное исследование включало аппаратно-программную методику для психо-функционального исследования использовались тестовые методики.

В научных исследованиях для оценки стресса принято проводить тестовые методики, хотя они субъективны. При проведении тестирования в коллективах на рабочем месте результаты могут быть не достоверны ввиду наличия опасения об отсутствии конфиденциальности, сознательная неискренность, стремление приукрасить реальный образ себя, неосознаваемые заблуждения относительно своих истинных позиций. С целью нивелирования данного негативного фактора проводилось обезличивание с помощью группового тестирования. Испытуемый вместо персональных данных в тесте указывал последнюю цифру диагноза по МКФ от (0-4) и какой раз по счету испытуемый проходит тестирование, от 1 до 3. Подведение результатов тестирования осуществлялось в подгруппах и в группах.

Кроме того, контрольное тестирование после проведенного комплекса антистрессовых мероприятий может исказить действительный результат за счет повторяемости тестирования.

Тестирование на определение уровня стресса – *Шкала психологического стресса PSM-25 (PSM-25)*. Подсчитывается сумма всех ответов – чем больше сумма баллов, тем выше *уровень психологического стресса*:

– больше 125 баллов – высокий уровень стресса, свидетельствует о состоянии дезадаптации и психического дискомфорта, необходимости применения широкого спектра средств и методов для снижения нервнопсихической напряженности, психологической разгрузки, изменения стиля мышления и жизни.

– 124–100 баллов – средний уровень стресса.

– меньше 99 баллов – низкий уровень стресса, свидетельствует о состоянии психологической адаптированности к рабочим нагрузкам [93].

Тестирование на определение уровня функционального состояния – опросник функционального состояния «САН». Рассчитывалось среднее арифметическое в целом из оценок по трем шкалам от 1 до 7, положительное функциональное состояние, всегда получают высокие баллы, а отрицательные – низкие.

Тестирование на выявление психосоматических жалоб с помощью *Гиссенского опросника (ГО) психосоматических жалоб*, из которого использовался суммарный показатель интенсивность жалоб «Давление» (от 0-96 баллов).

1.3.3. Методы инструментального обследования

Использован аппаратно-программный неинвазивный метод интегрального исследования гемодинамики и транспорта кислорода, ФСО, вегетативного статуса, на *аппаратно-программном комплексе «Симона III» (СИМОНА)* (регистрационное удостоверение ФСР 2008/03787 от 15 декабря 2008 г.).

СИМОНА применяется для неинвазивного измерения физиологических показателей центральной и периферической гемодинамики, транспорта и потребления кислорода, функции дыхания, температуры тела, функциональной активности мозга, активности ВНС и метаболизма. Элементами СИМОНА являются компьютер и электронно-измерительный блок с 9-ю измерительными каналами (линиями мониторинга): реокардиограф (биоимпедансометрия), электрокардиограф, фотоплетизмограф + пульсоксиметр, сфигмоманометр (определение АД), термометр (2 канала), электроэнцефалограф, капнометр + оксиметр (определе-

ние CO_2+O_2), модуль механики дыхания, метабологрф. Мониторинг ведется по 123 показателям и их трендам с использованием 17 осциллограмм и номограмм. СИМОНА применяется у всех категорий пациентов в условиях интенсивной терапии, во время любых видов хирургических операций, диспансеризации, беременности, при подборе гипотензивной терапии, а также для мониторинга ФСО спортсменов. С помощью системы проводился мониторинг состояния здоровья сотрудников АО «НПО «СПЛАВ» имени А.Н. Ганичева». Ее применение позволило вести углубленную *индивидуализированную* диспансеризацию сотрудников предприятия, оценить их функциональное состояние, выявить неинфекционные заболевания на этапе предболезни.

Программное обеспечение позволяет с помощью этого комплекса расширить представления о физиологии ССС, как интегральных принципах динамического наблюдения. Исследования базируются на одновременном непрерывном измерении и оценке взаимовлияния гемодинамических регуляторов, а именно, преднагрузки, сократимости миокарда и постнагрузки, формирующих АД и СИ. Последний, в свою очередь, обеспечивает DO_2 в соответствии с метаболическими потребностями организма. Нижеследующая информация объясняет принципы оценки гемодинамики СИМОНЫ (рис. 3).

Список показателей СИМОНЫ показывает уникальность этого программно-аппаратного комплекса, который по существу заменяет функциональную диагностическую лабораторию.

В исследовании использовались показатели ФСО: *кардиальный резерв (КР), адаптационный резерв (АР), интегральный баланс (ИБ)*, показатели вегетативного статуса: *индекс напряжения Баевского (ИНБ), индекс симпатической активности (ИСА), центральной и периферической гемодинамики, транспорта кислорода (DO_2)*.

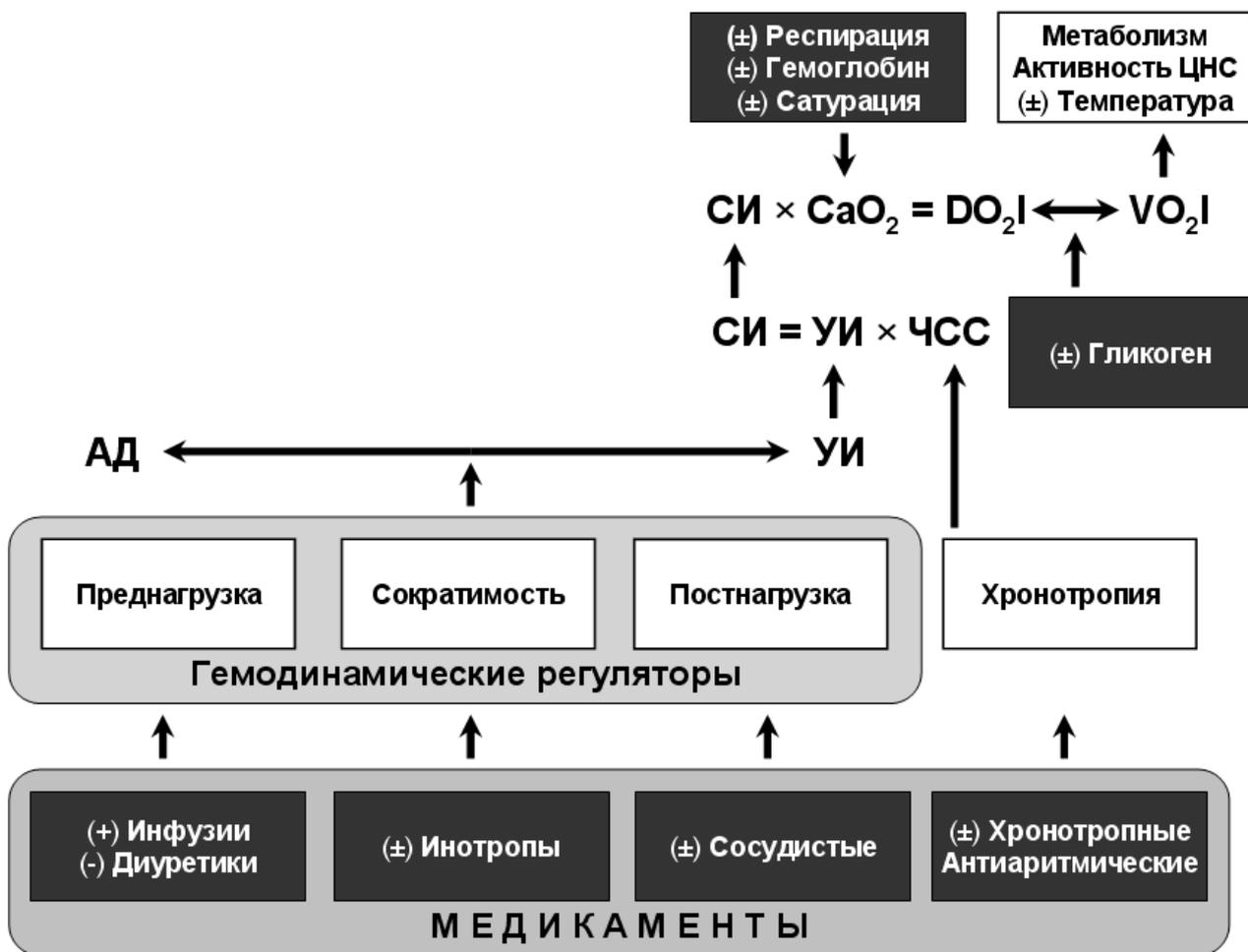


Рис. 3. Принцип оценки гемодинамики СИМОА

Определялись показатели центральной и периферической гемодинамики:

– *Волемический статус* (ВОЛ) – преднагрузка левого желудочка (%). Норма $\pm 20\%$. Показывает отклонение волемического статуса от нормы индивидуума. При гиповолемии $< -20\%$. При гиперволемии $> 20\%$.

– *Илотропия* (ИНО) – сократимость левого желудочка (5%). Норма $\pm 20\%$ от нормы ИОСВ. $= УИ / VET$. VET – время изгнания. Показывает отклонение сократимости левого желудочка от нормы индивидуума. При гипоинотропии $< -20\%$. При гиперинотропии $> 20\%$, что отражает соотношение между УИ и VET . Увеличивается при положительном и снижается при отрицательном инотропном действии медикаментов.

– *Индекс объемной скорости выброса (ИОСВ)* – количество крови, которое выбрасывается левым желудочком в начальный отрезок аорты, величина конкретизирующая представление о силе сердечных сокращений.

– ПИПСС – $(10^{-3} \times \text{дин} \times \text{сек} / \text{см}^5 / \text{м}^2)$, норма – $150 \pm 30 \times 10^{-3} \times \text{дин} \times \text{сек} / \text{см}^5 / \text{м}^2$. Зависит от пола, возраста и температуры тела, характеризует постнагрузку (периферическое сосудистое сопротивление).

– *Ударный индекс работы левого желудочка (УИРЛЖ)* – $(\text{г} \times \text{м} / \text{уд} / \text{м}^2)$. Норма зависит от пола, возраста и температуры тела. Отражает суммарный баланс волемического статуса и сократимости миокарда левого желудочка. Физиологически этот показатель показывает способность миокарда совершать определенный объем работы и, тем самым, усваивать кислород в течение одного сердечного цикла. Другими словами, если потребление кислорода миокардом находится на нормальном уровне, то насосная функция сердца тоже нормальная и коррелирует с работоспособностью.

– *Конечный диастолический индекс левого желудочка (КДИ)* ($\text{мл} / \text{м}^2$). При нормоволемии низкий КДИ отражает сниженную диастолическую функцию левого желудочка. При улучшении этой функции КДИ увеличивается.

– *Среднее артериальное давление (АДср.)* (мм рт.ст.). Норма 90 ± 18 мм рт.ст., связана с возрастом. Отражает давление крови внутри капилляров, гемодинамически значимое давление крови.

– *Ударный индекс (УИ)* ($\text{мл} / \text{удар} / \text{м}^2$). Норма 47 ± 9 мл/удар/ м^2 . Зависит от пола, возраста и температуры тела. Определяет вместе с АДср гемодинамический статус индивидуума.

– СИ ($\text{л} / \text{мин} / \text{м}^2$), норма $3,3 \pm 0,7$ л/мин/ м^2 . Зависит от пола, возраста и температуры тела. Отражает объем перфузионного кровотока крови. У критических пациентов коррелирует с выживаемостью. Физическая размерность СИ, как сказано ранее, представлена линейной скоростью.

– ЧСС (в 1/мин). Норма 67 ± 13 в 1/мин. Зависит от пола, возраста и температуры тела. Регулирует перфузионный кровоток. Главной причиной колебаний ЧСС являются пульсовые колебания УИ.

– DO_2I – индекс доставки кислорода (мл/мин/м²). Зависит от пола, возраста и температуры тела. Прямо пропорционально зависит от содержания кислорода в артериальной крови и перфузионного кровотока, т.е. СИ. У критических пациентов коррелирует с выживаемостью.

– ударный индекс работы левого желудочка (УИРЛЖ) (г×м/уд/м²). Норма зависит от пола, возраста и температуры тела. Отражает суммарный баланс волемиического статуса и сократимости миокарда левого желудочка. Физиологически этот показатель показывает способность миокарда совершать определенный объем работы и, тем самым, усваивать кислород в течение одного сердечного цикла. Другими словами, если потребление кислорода миокардом находится на нормальном уровне, то насосная функция сердца тоже нормальная и коррелирует с работоспособностью.

Выделены следующие показатели ФСО:

– ИБ в норме – $0 \pm 100\%$, представляет собой сумму процентных отклонений от нормы исследованных показателей гемодинамики и транспорта кислорода. Представляет собой уровень функционирования сердечно-легочной системы в покое (уровень жизнедеятельности).

– ИБ = Σ (ВОЛ, ИСМ, ИСИ, ИНО, СИ, УИ, УИРЛЖ, DO_2 , ПИПСС, КДИ) $\Delta\%$.

Чем больше отклонение в отрицательную сторону, тем меньше уровень функционирования организма. У пациентов в критических состояниях ИБ может снижаться до минус 700%. Чем больше отклонение в положительную сторону, тем выше уровень функционирования организма. У спортсменов высокого уровня в спокойном состоянии на пике спортивной формы ИБ может достигать 300-700%, а сразу же после соревнований или изнурительных тренировок может опускаться до минус 400%, но в течение нескольких часов или суток снова возвращаться на прежний уровень. Учитывая, что у пациентов адаптивная реакция на стресс проявляется увеличением уровня функционирования, мобилизацией резервов, то будет наблюдаться рост ИБ, а при дезадаптации будет наблюдаться снижение ИБ относительно исходных величин. По ИБ можно су-

доть об эффективности восстановительных мероприятий и физиологической стоимости нагрузки.

– КР в норме – 5 ± 1 у.е., отражает соотношение продолжительности фаз сердечного цикла – времени электрической систолы (*PEP*), *VET*, фракции выброса и ЧСС. $KP = F(P\bar{E}P, \underline{VET}, \Phi B, \text{ЧСС})$. У больных в критических состояниях снижается до единицы. У хорошо тренированных спортсменов в спокойном состоянии КР может достигать десяти, а при максимальных физических нагрузках может снижаться до единицы. КР при физических нагрузках расходуется (уменьшается) для поддержания высокого ИБ. После интенсивной или повседневной физической работы КР всегда ниже, чем у отдохнувшего рабочего. Следовательно, КР, как и ИБ, отражает физиологическую стоимость нагрузки. При увеличении КР увеличивается и АР.

– АР в норме – 500 ± 100 у.е., отражает суммарный баланс ИБ и КР. У спортсменов высокого уровня в спокойном состоянии на пике спортивной формы может достигать 1500 у.е. После болезни или при донозологическом течении болезни АР может снижаться до 200 у.е., но в течении нескольких часов или суток после отдыха или применения восстановительных методик снова возвращается на прежний уровень. У больных, находящихся в критическом состоянии, может снижаться до 50 у.е.

Таким образом, совместный персонифицированный анализ трех показателей ФСО дает представление о текущем функционировании организма, наличии резервов для поддержания уровня функционирования и о его способности к адаптации. Учитывая гетерогенность гемодинамических показателей в разных гендерно-возрастных группах, Антонов А.А. в комплексе «Симона 111» реализовал принцип автоматизированного индивидуального определения нормы показателей гемодинамики от расчетного основного обмена пациента и с учетом колебаний гемодинамических параметров в течение суток. Для того, чтобы нивелировать гендерно-возрастные различия в исследовании, мы использовали не абсолютные значения показателей, а относительные % отклонения от среднего

значения индивидуальной нормы, то есть их дельту δ . Причем, значения $\pm 20\%$ считались диапазоном нормы.

Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле:

$\text{ИМТ} = M \text{ тела} / P^2$, кг/м^2 , где $M \text{ тела}$ – масса тела, кг; P – рост, м.

Гемоглобин капиллярной крови определялся с помощью гемоглобинометра Минигем 523. РУ №ФСР 2009/06210

Профессиональный стресс соответствует коду МКБ: F 43.2 «Расстройства приспособительных реакций». Нарушение функции справляться со стрессом, ничто иное, как профессиональный стресс, соответствует Коду *международной классификации функционирования* (МКФ) с доменом *d2408 «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная»*. Выраженность признака определялась по первому после точки определителю «реализации»:

d2408.0 – Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0–4%

d2408.1 – Легкие проблемы (незначительные, слабые) – 5–24%

d2408.2 – Умеренные проблемы (средние, значимые) – 25–49%

d2408.3 – Тяжелые проблемы (высокие, интенсивные) – 50–95%

d2408.4 – Абсолютные проблемы (полные) – 96–100%.

Объективизировать данные исследований возможно с помощью аппаратно-программных методов исследования ФСО, исследования ВНС.

Для быстрой объективной оценки состояния профессионального стресса и его формализации по домену МКФ *d2408 «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная»* предлагаем использовать объективные аппаратно-программные методы оценки вегетативной нервной системы и ФСО. Известно о наличии связи стресса с функциональным состоянием. Распространенным и признанным методом оценки уровня стресса является оценка *вариабельности ритма сердца* (ВРС). Считаем целесообразным использовать 2 показателя: один статистический – ИНБ, другой спектральный ИСА.

ИНБ известен как *индекс напряжения регуляторных систем* – оценивает вовлечение регуляторных механизмов в патологический процесс.

Рассчитывается по формуле:

$$\dot{E}IA = \frac{\dot{A}I_0}{2\dot{I}_0 \times \Delta RR}$$

AM_0 – амплитуда моды – характеризует активность СНС

M_0 – мода характеризует активность эндокринного «канала» регуляции.

ΔRR – разброс кардиоинтервалов отражает активность ПНС.

Этот показатель был предложен в 1973 г. Сидоренко Г.И., а затем модифицирован Баевским Р.М. и др. Было выделено три диапазона ИНБ, из которых первый (30–90 усл. ед.) отражает состояние организма, находящегося вне стрессовой ситуации, второй (90–160 усл. ед.) – состоянии организма, находящегося в зоне адаптации при стрессовой ситуации, а третий (более 160 усл. ед.) – состояние организма, находящегося в стрессовой ситуации, при которой имеется перенапряжение регуляторных систем [601]. Ширяев О.Ю. и Ивлева Е.И. дополнили данные по ИНБ по отношению к СНС. С учетом того, что при сильном стрессе и заболеваниях ИНБ может возрасти до более высоких значений, авторы выделили пять диапазонов ИНБ – ваготонический (до 30 у.ед.), нормотонический (31–120 у.ед.), симпатикотонический (121–300 у.ед.), сверхсимпатикотонический (301–600 у.ед.) и запредельный (более 600 у.ед.). ИНБ, является достаточно чувствительным индикатором общей активации СНС при физической деятельности, эмоциональном стрессе, ряде соматических и психических заболеваний. Показано, что ИНБ тесно коррелирует с интенсивностью метаболизма при стрессах, с показателями теплопродукции, в частности, с нормированным общим обменом (ккал/кг массы тела). По данным исследователей, ИНБ для здоровых людей, находящихся вне стрессовой ситуации, колеблется от 50 до 100 усл. ед.

Показано, что в состоянии покоя величина ИНБ положительно коррелирует с ЧСС ($r=0,67$; $p<0,001$), с АД ($r=0,24$; $p<0,05$), дАД ($r=0,21$; $p<0,05$); вегетатив-

ным индексом Кердо ($r=0,44$; $p<0,001$), с МОК ($r=0,42$; $p<0,001$) и коэффициентом Хилдебранта ($r=0,31$; $p<0,01$) [214]. В состоянии эмоционального стресса направленность этих связей и их интенсивность в целом сохраняется, однако величина их снижается, что, по мнению авторов, говорит о вмешательстве гормональных механизмов в регуляцию работы ССС.

ИСА известен как *нормированная мощность LF-волн* – отражает активность симпатических центров продолговатого мозга (кардиостимулирующего и вазоконстрикторного). Характеризует активность симпатического отдела.

Вычисляется по формуле:

$$\text{ИСА} = \frac{LF}{\text{ВСР}} \times 100\%$$

Повышение ИСА регистрируется при физических нагрузках, стрессе, различных функциональных или органических изменениях ССС. Снижение – в покое, во время сна, при гипервентиляции. Среднее абсолютное значение у здоровых людей в покое: $50,6 \pm 9,4\%$ [194], известна также (норма 30–70). ИСА выше 70 говорит о наличии симпатикотонии. Считается, что при стрессе этот показатель должен возрастать. В целом показатель ИСА позволяет оценить относительную активность СНС и ПНС, а также участие в процессах регуляции сердечного ритма гуморальных факторов. Преимуществом спектрального анализа является его точность в отношении вклада СНС или ПНС в ВСР.

Оба показателя – ИСА и ИНБ дополняют друг друга и достаточно полно отражают текущее функциональное состояние ВНС.

Учитывая данные о том, что *острый стресс* проявляется активацией симпатической нервной системы, то обязательным критерием домена МКФ d2408 «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная» предлагаем считать повышение ИСА выше нормы. Тяжесть нарушений по МКФ, то есть определитель «реализация», предлагаем оценивать по диапазонам напряжения регуляторных систем ИНБ предложенным Баевским Р.М., с учетом выраженности активности СНС по диапазонам СНС Ширяевой О.Ю., Ивлевой Е.И., а также учитывая ФСО, по

Антонову А.А.:

– d2408.0 Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные);

– 0-4%. Состояние ВНС без напряжения регуляторных механизмов, функциональное состояние в норме (ИНБ 30-90); показатели ФСО КР $4 >$ у.е., АР 400-600 у.е., ИБ-100 – 100%.

– d2408.1 Легкие проблемы (незначительные, слабые) – 5-24%. Состояние организма, находящегося в зоне адаптации к стрессовой ситуации; (ИНБ 90-160) показатели ФСО характеризуют повышение функционирования организма без снижения КР, с сохранением или увеличением АР ИБ $>$ 100%, КР 4-6 у.е., АР $>$ 600 у.е;

– d2408.2 Умеренные проблемы (средние, значимые) – 25-49%. Состояние организма, находящегося в стрессовой ситуации, при котором имеется симпатикотония (ИСА более 70) с перенапряжением регуляторных систем (ИНБ $>$ 160). Показатели ФСО характеризуют повышение функционирования (ИБ-100–100%) с сохранением резервов (КР 4-6 у.е., АР 400-600 у.е.);

– d2408.3 Тяжелые проблемы (высокие, интенсивные) – 50-95%. Состояние организма, находящегося в стрессовой ситуации, при котором имеется симпатикотония (ИСА $>$ 70), перенапряжение регуляторных систем (ИНБ $>$ 160). Показатели ФСО характеризуют нормальное функционирование организма (ИБ-100% – 100%), со снижением резервов (КР $<$ 4 у.е.), АР в норме (ИБ-100–100%, АР 400-600 у.е.);

– d2408.4 Абсолютные проблемы (полные) – 96-100%. Состояние организма, находящегося в стрессовой ситуации, при котором имеется перенапряжение регуляторных систем с сверхсимпатикотонией (ИСА $>$ 70, ИНБ $>$ 160). Показатели ФСО характеризуют низкое функционирование организма (ИБ $<$ -100%), со снижением резервов (КР $<$ 4 у.е., АР $<$ 400 у.е.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В монографии дана краткая характеристика исследований, посвященных соматоформным расстройствам, тревожности, депрессиям, которые распространены из-за роста стрессовых ситуаций в социуме. Отмечен низкий уровень информированности врачей общетерапевтических отделений о клинике соматоформных расстройств, препятствующий своевременной диагностике и терапии. Установлена подверженность этим расстройствам молодых людей, детей, студентов, пожилых людей и женщин. Велика значимость обнаружения их у полицейских, работников атомной промышленности, других предприятий. Проведены исследования оценки психологического состояния в общих и психиатрических стационарах. Дана характеристика стресса, как в традиционном представлении, так и с позиции теории хаоса и самоорганизации, применительно к сложным системам третьего типа (*complexity*).

Показана роль гомеостаза в компенсации проявления стресса. Охарактеризованы механизмы адаптации (синтоксические и кататоксические программы) и участие физических нагрузок в регуляции этих процессов, как антистрессорного фактора. Показаны в сравнении физический и эмоциональный стресс, нейроэндокринные механизмы его развития. Дана характеристика адренокортикальным, соматотропным, гонадотропным и тиреотропным составляющим. Описана фазовость стресса, обосновано использование электромагнитного излучения в купировании стресса.

Проанализированы публикации по материалам изучения ПС у преподавателей в отечественной научной электронной библиотеке *eLibrary.ru*. Определено, что работа педагога является наиболее эмоциональной и интеллектуально напряженной. Она обуславливает, через напряжение процессов психологической адаптации, различные нарушения психического и физического здоровья педагогов. Это и психосоматические заболевания с эмоциональной ригидностью, профессиональным выгоранием, высоким уровнем фрустрации, повышенной тревожностью и гневливостью, ведущие к профессиональным деформациям.

Стресс обуславливает возможность импульсивных действий. Установлена корреляционная связь между показателями ПС учителей и шкалами саморегуляции. Выявлено, что личностные характеристики влияют на осознанную саморегуляцию. Определены особенности профессионального и эмоционального выгорания при стрессах и специфика стресс-факторов в деятельности педагога, а также особенности профессионального стресса у воспитателей детских дошкольных учреждений и преподавателей высшей школы. Установлены гендерные особенности преподавателей высшей школы: большая подверженность женщин развитию стресса, обусловленная их экспрессивностью, стремлением к успешности в профессиональной карьере и в личной жизни, а также большая частота развития стресса у молодых преподавателей, поскольку им приходится завоевывать авторитет у студентов. А профессиональный стресс у преподавателей со стажем работы обусловлен в основном «многочисленными образовательными реформами и ужесточением требований к преподавателям ВУЗа». Отмечена значимость стрессоустойчивости, которая сопряжена с врожденными качествами, но может быть усилена грамотным планированием и равномерным распределением обязанностей администрации, созданием комфортной рабочей среды заведующими кафедрами, работой психологов и самих преподавателей. Показаны доступные возможности коррекции ПС у учителей.

Определена актуальность изучения ПС у врачей, как проблема современности, связанная с имеющимися социально-экономическими условиями и неадекватным проведением реформ здравоохранения. Определен психоэмоциональный компонент стресса, как фактор риска развития социально-значимых заболеваний. Установлена связь профессионального стресса с различными социально-значимыми заболеваниями, психосоматическими заболеваниями, соматоформными расстройствами, поддерживающими состояние хронического стресса.

Охарактеризован синдром эмоционального выгорания, как фактор, ведущий к врачебному цинизму, а также к соматоформным и психосоматическим расстройствам. Определены причины и показаны пути их преодоления у врачей скорой медицинской помощи, врачей стоматологов и других специальностей.

Психосоматические расстройства, как и соматоформные расстройства, являются достаточно широко распространенными, особенно среди лиц, подверженных психоэмоциональным стрессам. Изучены эффекты психологической, фармакологической и физической коррекции психосоматических расстройств. Определена значимость стресслимитирующего воздействия ТЭС. Приведены результаты применения ТЭС у 54 водителей автотранспорта с установленным диагнозом психосоматического расстройства. Установлено, что для обследованных лиц характерным является высокий и средний уровень стресса, низкое функциональное состояние организма. Показана эффективность ТЭС в лечении психосоматических заболеваний в этой группе пациентов, основанная на активации стресслимитирующих механизмов головного мозга, приводящей к нормализации деятельности вегетативной нервной системы и психофункционального состояния.

В монографии охарактеризована также необходимость медико-биологического контроля за подготовкой спортсменов, особенно в спорте высших достижений. Показаны физиологические изменения сердечно-сосудистой системы в процессе тренировок. Охарактеризована роль клеточных элементов крови, нейронов нервной системы при тренировках и соревнованиях. Определена значимость регуляции газообмена, формирования гиперкапнии, гипоксемии и тканевой гипоксии, причины их нарушений, оценка максимального потребления кислорода. Приведены сведения об энергетическом уровне организма в связи с процессами свободнорадикального окисления неэстерифицированных жирных кислот на уровне энергетики – ферментативные биохимические реакции, образующие аденозинтрифосфат. Подчеркнута значимость нарушений иммунитета в спорте высших достижений. Сделан акцент на опасности внезапной смерти при занятиях различными видами спорта и приведены причины ее наступления. Указано на риски, связанные с применением фармакологического допинга, прежде всего, анаболических стероидов, гормонов, а также гормоноподобных веществ – эритропоэтинов. Охарактеризован генетический способ повышения физической активности.

Основная используемая литература

1. Алдиева М.Ш. Проблема стрессов в профессиональной деятельности современного педагога // В сборнике материалов III международной научно-практической конференции «Учитель создает нацию». 2018. С. 427–430.
2. Александровский Ю.А., Чехонин В.П., Палько О.Л., Гурина О.И., Рябухин И.А. Способ лечения больных с невротическими и соматоформными расстройствами. Патент на изобретение RUS 2239441 13.08.2003.
3. Алексейчук А.И. Гендерные особенности заболеваемости соматоформными расстройствами // Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2010. № 1-2 (24-25). С. 36–40.
4. Андреева Т.М. Травматизм в Российской Федерации на основе данных статистики // Социальные аспекты здоровья населения, 2010. № 4. С. 7-12.
5. Антонов А.А. Безнагрузочная оценка функционального состояния спортсменов // Поликлиника 2013. № 1. С. 37–41.
6. Антонов А.А. Гемодинамика при гипертонической болезни // Вестник интенсивной терапии. 2011. №2. С. 12–17.
7. Антонов А.А., Буров Н.Е. Системный аппаратный мониторинг // Вестник интенсивной терапии. 2010. №3. С. 8–12.
8. Антоновский А.В., Балакшина Е.В. Профессиональный стресс и его влияние на особенности общения педагогов дошкольного образовательного учреждения. В сборнике: Психология личностно-профессионального развития: современные вызовы и риски, 2016. С. 91–94.
9. Арсененко Л.Д., Арсененко А.С., Серeda Т.В. Способ лечения рецидивирующего герпетического стоматита, осложненного соматоформным болевым расстройством. Патент на изобретение RUS 2304971 12.10.2005.
10. Атлас Е.Е., Киреев С.С., Купеев В.Г. Лазерофорез серотонина и транскраниальная электростимуляция при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. Т. 11. №. 2.

11. Афанасьева Ю.А., Гуриева С.Д. Копинг-поведение педагога в контексте профессионального стресса // Мир педагогики и психологии. 2019. № 5 (34). С. 162–167.
12. Бабанов С.А. Профессиональный стресс, или профессиональные поражения эмоциональной сферы // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2014. Т. 22, № 4. С. 266–271.
13. Багадаева О.Ю. Профессионального стресса педагогов ДОО // Современное дошкольное образование. Теория и практика. 2016. № 10(72). С. 26–37.
14. Баринова Е.В. Исследование профессионального стресса у воспитателей (на материале дошкольного образовательного учреждения) // Вестник магистратуры. 2019. №1-2. С. 109–110.
15. Баринова Е.В. Специфика стресс-факторов в профессиональной деятельности педагога // Вестник магистратуры. 2019. №1-2. С. 111–113.
16. Бахмейер М., Смоленский А.В., Митюшкина О.А. Профессиональные риски в спорте высших достижений // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5208.pdf>.
17. Баянова Н.А., Смирнова С.А. Социальный компонент как стресс-провоцирующий и сопровождающий элемент в профессиональной деятельности врача терапевта участкового // В сборнике статей по материалам XXXVI международной заочной научно-практической конференции: «Научная дискуссия: вопросы медицины». 2015. С. 62–66.
18. Бебякова Н.А., Фадеева Н.А., Феликсова О.М., Хромова А.В. Гендерные особенности гемодинамических реакций на нагрузку // Фундаментальные исследования. 2013. № 5-1. С. 33-37.
19. Безчасный К.В. Комплаенс сотрудников полиции, страдающих соматоформными расстройствами, с точки зрения враждебности // Вопросы психологии экстремальных ситуаций. 2018. № 2. С. 21–26.
20. Безчасный К.В. Особенности соматизации сотрудников органов внутренних дел России, страдающих соматоформными расстройствами: компенса-

торно-приспособительные механизмы // Вопросы психологии экстремальных ситуаций. 2018. № 4. С. 49–55.

21. Безчасный К.В., Белокрылов И.В. Особенности невротизации сотрудников органов внутренних дел, страдающих соматоформными расстройствами: компенсаторно-приспособительные механизмы // Медицинский вестник МВД. 2019. № 1(98). С. 75–79.

22. Белых Е.В., Троицкий А.С., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А. Комплексное воздействие Мексидола и лазерного излучения у тяжелоатлетов // Клиническая медицина и фармакология. 2015. №2. С. 49–50.

23. Беляева Д.А., Волков А.А. Стресс в профессиональной деятельности педагога и его последствия. В сборнике «Психологические исследования личности в современной стрессогенной среде»: материалы V Всероссийской заочной научно-практической конференции. Северо-Кавказский федеральный университет, Институт образования и социальных наук. 2016. С. 7–11.

24. Березенцева Е.А. Профессиональный стресс как источник профессионального выгорания // Управление образованием: теория и практика. 2014. № 4. С. 162–170.

25. Беспалов Ю.И., Беспалова Л.Ю., Касымжанова М.К. Принципы диагностики и лечения хронического болевого синдрома в рамках соматоформного расстройства // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2018. № 2. С. 107–110.

26. Бондарь С.С., Терехов И.В. Продукция цитокинов и активность фагоцитирующих клеток цельной крови в условиях субклинического воспаления и их коррекция в эксперименте // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. № 4-5(46). С. 52-57.

27. Борисова О.Н., Беляева Е.А., Купеев Р.В. Молекулы клеточной адгезии при хронической обструктивной болезни легких (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekuly-kletochnoy-adgezii-pri-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-kratkoe-soobschenie>.

28. Борисова О.Н., Купеев В.Г., Токарев А.Р. Транскраниальная электро-стимуляция и электрофорез серотонина в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, № 2. С. 97-104.
29. Борисова О.Н., Токарев А.Р., Троицкий М.С. Профессиональный стресс у врачей (краткий обзор отечественной литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. № 6. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/3-8.pdf>.
30. Буданов В.Г., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Попов Ю.М. Эволюция понятия гомеостаза в рамках трех парадигм: от организма человека к социумам и биосфере Земли // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. № 2. С. 55–65.
31. Булгакова О.С. Иммуитет и различные стадии стрессорного воздействия // Успехи современного естествознания. 2011. № 4. С. 31–35.
32. Бухановская О.А., Демчева Н.К. Психопатологическая характеристика невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у студентов медицинского вуза // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2019. № 9. С. 20–33.
33. Василенко Т.Д., Мангушев Ф.Ю. Внутренний телесный опыт при соматоформных расстройствах // «Университетская наука: взгляд в будущее»: сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета. В 2-х томах. / Под ред. Лазаренко В.А. Курск. 2018. С. 227–230.
34. Василенко Т.Д., Мангушев Ф.Ю. Особенности адаптации к трудной жизненной ситуации у больных соматоформными расстройствами // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2018. № 4. С. 107–111.
35. Василенко Т.Д., Мангушев Ф.Ю. Особенности внутреннего телесного опыта при соматоформных расстройствах // Медицинская психология в России. 2018. Т. 10, № 1 (48). С. 7.
36. Василенко Т.Д., Мангушев Ф.Ю. Телесный опыт и его роль в структуре социальной фрустрированности у больных соматоформными расстройствами //

Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования. 2018. Т. 7, № 2А. С. 38–45.

37. Войцехович Е.А. К вопросу профессионального стресса и профессионального выгорания врачей-стоматологов // «European Scientific Conference»: сборник статей IX Международной научно-практической конференции. В 2 частях. 2018. С. 273–276.

38. Воронцова З.А., Ушаков И.Б., Хадарцев А.А., Есауленко И.Э., Гонтарев С.Н. Морфофункциональные соотношения при воздействии импульсных электромагнитных полей / Под ред. И.Б. Ушакова. Тула: Изд-во ТулГУ–Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография». 2012. 368 с.

39. Вусик И.Ф. и др. Изменение содержания норадреналина в сыворотке крови под воздействием ТЭС-терапии при патологическом прелиминарном периоде // Фундаментальные исследования. 2013. №. 2-1.

40. Гайдарова Р.Н. Диагностика и лечение соматоформных расстройств. «Актуальные вопросы психологии здоровья и психосоматики»: Материалы V Всероссийской научно-практической конференции / Под ред. Муталимовой А.М. 2017. С. 49–54.

41. Гиниятова Ю.Р., Комаров С.Д., Корягина Н.А., Иванова С.В. Формирование устойчивости к стрессу медиков на этапе профессионального обучения. // «Вопросы медицинской реабилитации при оказании психиатрической помощи»: сборник научных трудов / под общ. ред. Руженской Е.В. Иваново. 2016. С. 261–265.

42. Гладких П.Г., Токарев А.Р., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с аминалоном при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 4. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf>.

43. Глазкова Т.В., Глазков А.В. Профессиональная подготовка педагога к экстренной допсихологической помощи школьнику при острой реакции на стресс // Современное педагогическое образование. 2018. № 5. С. 171–175.

44. Горчакова Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. Фармакология спорта / Под общ. ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфуллы. К.: Олимп. л-ра, 2010. 640 с.

45. Гунзунова Б.А. Личностные факторы саморегуляции эмоциональных состояний педагогов // Вестник Кемеровского государственного университета. 2015. № 3-1. С. 93–96.

46. Демчева Н.К., Орлова Н.В. Невротические и соматоформные расстройства у городского населения, связанные со стрессом (эпидемиологический, клинический и социальный аспекты) // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2011. № 10. С. 49–57.

47. Дерягина Л.Е. Стресс в контексте профессиональной принадлежности и его психосоматическое выражение. // В сборнике: «Психология стресса и совладающего поведения: вызовы, ресурсы, благополучие». Материалы V Международной научной конференции. Кострома: в 2 томах, 2019. С. 51–55.

48. Дзугкоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции // Фундаментальные исследования. 2014. № 4. С. 198–204.

49. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Том III. / Под ред. Хадарцева А.А., Несмеянова А.А., Гонтарева С.Н. Тула: Изд-во ТулГУ–Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2012. 186 с.

50. Доника А.Д., Руденко А.Ю., Засядкина И.В. Профессиональный стресс врачей: социальные и медицинские аспекты // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2011. № 12. С. 113.

51. Дубровская М.И., Варакина О.А. Соматоформные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей // Журнал «Лечащий Врач». 2018. № 2. С. 73.

52. Дудин Н.С., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Новые подходы в теории устойчивости биосистем – альтернатива теории Ляпунова // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 3. С. 336. (39.)

53. Дюкова Г.М. Конверсионные и соматоформные расстройства в общей медицинской практике // Медицинский совет. 2013. № 2-2. С. 50–59.

54. Ермолаева Л.А., Мироненко О.В., Шенгелия З.Н., Сопрун Л.А. Изучение профессионального стресса в практике врача-стоматолога // Институт стоматологии. 2011. № 4 (53). С. 22–23.

55. Еськов В.В., Гараева Г.Р., Еськов В.М., Хадарцев А.А. Теория и практика восстановительной медицины (Теория хаоса-самоорганизации в оценке эффективности методов восстановительной медицины). Тула: Изд-во ТулГУ, 2015. 160 с.

56. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Филатов М.А. Complexity – особый тип биомедицинских и социальных систем // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 1. С. 17–22.

57. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Флуктуации и эволюции биосистем – их базовые свойства и характеристики при описании в рамках синергетической парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 1. С. 17–19.

58. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Вегетативная нервная система и функциональная асимметрия в геронтологии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5066.pdf>.

59. Журавлева А.М., Качалова А.В. Профессиональный стресс педагога // Студенческий вестник. 2019. №21-2. С. 40–42.

60. Зарипова Э.М., Петров И.А., Чернавский А.Ф., Чернавский М.А. Организационно-психологические факторы формирования стресс-толерантности в профессиональной деятельности врачей стоматологов // Уральский медицинский журнал. 2016. № 7 (140). С. 68–71.

61. Зейналов Г.Г., Стародубцева Л.В. Проблема профессионального выгорания и его профилактики в социокультурном пространстве инновационного ВУЗА // Alma mater (Вестник высшей школы). 2018. № 1. С. 54–56.

62. Ибрагимова Э.С., Киндарова З.Б. Особенности профессионального стресса педагога и его преодоление // В сборнике статей: «Инновационные на-

учные исследования: теория, методология, практика». Сборник статей победителей V международной научно-практической конференции, 2017. С. 331–334.

63. Ибраева Ж.Б., Алдынгуров Д.К., Мысаев А.О., Сергазина Г.М., Кадирсизова Ш.Б. Распространенность соматоформных расстройств, тревоги и депрессии у иностранных студентов на примере медицинского университета // Наука и здравоохранение. 2018. Т. 20, № 3. С. 88–98.

64. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.

65. Измеров Н.Ф., Денисов Э.И., Прокопенко Л.В., Сивочалова О.В., Степанян И.В., Челищева М.Ю., Чесалин П.В. Методология выявления и профилактики заболеваний, связанных с работой // Медицина труда и промышленная экология. 2010. Т. 9. С. 1-7.

66. Калашникова В.В. Организация психологической помощи больным соматоформными расстройствами в терапевтической клинике. В сб.: Актуальные проблемы управления здоровьем населения Сборник научных трудов / Под общей ред. Камаева И.А. Нижний Новгород, 2013. С. 96–98.

67. Калинин Р.Е. и др. Стресс-лимитирующая система у пациентов с ишемией нижних конечностей // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2017. Т. 12. № 3.

68. Калинина М.А., Баз Л.Л. Психосоциальные факторы риска соматоформных расстройств детско-подросткового возраста. В сборнике: Молодое поколение XXI века: актуальные проблемы социально-психологического здоровья Материалы V Международного конгресса. 2013. С. 138–139.

69. Калинина М.А., Баз Л.Л. Специфика детско-родительских отношений у детей с соматоформными расстройствами вегетативной нервной системы. В сборнике: Теоретические и прикладные проблемы медицинской (клинической) психологии. 2013. С. 163–165.

70. Калиниченко Л.С., Коплик Е.В., Перцов С.С. Сравнительный анализ действия про и противовоспалительных цитокинов на содержание глюкозы в

крови крыс с разной прогностической устойчивостью к эмоциональному стрессу // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2011. Т. 44, №1.

71. Калиниченко Л.С., Коплик Е.В., Перцов С.С. Цитокиновый профиль периферической крови у крыс с разными поведенческими характеристиками при остром эмоциональном стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 156, №10. С. 426–429.

72. Калиниченко Л.С., Перцов С.С., Коплик Е.В. Влияние мелатонина на цитокиновый профиль сыворотки крови у крыс с разными параметрами поведения при остром эмоциональном стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 156, №11. С. 569–573.

73. Карякина С.Н. Профессиональный стресс преподавателей университета и профессионального лица // Образование и общество. 2017. №5-6. С. 64–67.

74. Кашинцева Л.В., Соколов Э.М., Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Кашинцева Л.О. Методика расчета и количественной оценки профессионального риска производственных объектов и работников // Безопасность жизнедеятельности. 2014. № 2. С. 3-11.

75. Киреев С.С., Токарев А.Р. Центральная и периферическая гемодинамика при ожирении (литературный обзор проблемы и собственные исследования) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 2. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5156.pdf>.

76. Киселева Н.М., Иноземцев А.Н. Возможная роль тимуса в работе стресс-лимитирующей системы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010. №. 3. С. 13-20.

77. Кишиков Р.В., Шахрай А.Д. Профессиональный стресс медицинских работников: особенности, динамика, факторы формирования // В сборнике: «Наука на благо человечества – 2016». Материалы ежегодной всероссийской научно-практической конференции преподавателей, аспирантов и студентов, посвященной 85-летию МГОУ: Факультет психологии. Ответственный редактор Е.М. Климова. 2016. С. 50–55.

78. Ковалева Н.В. Реформа профессиональной деятельности как фактор профессионального стресса преподавателя ВУЗА. // В сборнике: «Интегративный подход к психологии человека и социальному взаимодействию». Сборник научных работ. Майкоп: Адыгейский государственный университет, 2012. С. 54–62.

79. Козлов А.И., Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса // Физиология человека. 2014. Т. 40. №. 2. С. 123.

80. Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса // Физиология человека. 2014. Т.40, №2. С. 123–136.

81. Колчин А.С., Плотникова О.В. Цветотерапия в комплексе профилактических мероприятий профессионального стресса у врачей-гигиенистов // В сборнике: «Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения». Материалы 2-й всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под ред. Онищенко Г.Г., Зайцевой Н.В. Пермь, 2011. С. 211–214.

82. Кондрашова А.С. Управление стрессом в профессиональной деятельности педагога высшей школы // В сборнике: Инновационные подходы в современной науке. Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции. Под общей редакцией А.И. Вострецова, 2017. С. 473–480.

83. Кононенко О.В., Резанович И.В. Профилактика профессионального стресса работников образовательных организаций. // В сборнике: Актуальные вопросы теории и практики управления человеческими ресурсами. Сборник научных статей кафедры "Экономика труда и управление персоналом" Южно-Уральского государственного университета (национального исследовательского университета). Челябинск, 2018. С. 13–16.

84. Корехова М.В., Новикова И.А., Соловьев А.Г. Профессиональный стресс врачей анестезиологов-реаниматологов. // В сборнике: Современная психология и педагогика: проблемы и решения. Сборник статей по материалам XIII международной научно-практической конференции, 2018. С. 41–45.

85. Котов А.Ю., Пузин М.Н. Личностные особенности врача стоматолога в формировании профессионального стресса // Вестник медицинского стоматологического института. 2018. №3. С. 17-21.

86. Коцюбинская Ю.В., Ашнокова И.А. Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава – соматоформное психическое расстройство? // В книге: Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность? / Под общей ред. Незнанова Н.Г. 2014. С. 396.

87. Коцюбинская Ю.В., Сафонова Н.Ю. Соматоформное болевое расстройство в орофациальной области // Медицинский алфавит. 2018. Т. 3, № 27 (364). С. 42–45.

88. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М.: РКНПК, 2012. 42 с.

89. Краснов В.Н., Палеев Н.Р. Психосоматика в контексте развития интегративной медицины // Альманах клинической медицины. 2014. №. 35.

90. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. Под. ред. проф. К.М. Лебединского. СПб.: Человек, 2012. 1076 с.

91. Кузнецова Е.А. Психообразование во вторичной профилактике соматоформных расстройств подростков. // В сборнике: Психическое здоровье и образование. Сборник научных статей по материалам II Конгресса "Психическое здоровье человека XXI века". 2018. С. 290–292.

92. Купеев Р.В., Борисова О.Н., Токарев А.Р. Возможности немедикаментозной коррекции психосоматических расстройств у водителей автотранспорта (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №5. Публикация 3-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/3-9.pdf>.

93. Куприянов Р. В., Кузьмина Ю. М. Психодиагностика стресса: практикум // Казань: КНИТУ. 2012. С. 75-78.

94. Кутько И. И., Рачкаускас Г. С., Линев А. Н. Стресс и психическое здоровье (психопатология и психосоматика психогенного дистресса) //Новости медицины и фармации. – 2013. – №. 3. – С. 20-25.
95. Кухтевич И.И. Соматоформные Расстройства - Многообразие Проявлений. В сборнике: Актуальные вопросы неврологии и соматоневрологии. Сборник статей Международной научно-прикладной конференции / Под ред. Кухтевича И.И. 2017. С. 3–7.
96. Кухтевич И.И. Соматоформные расстройства в клинической практике. Пенза, 2017. 125 с.
97. Ларенцова Л.И., Рвачева Е.А. Профессиональный стресс и синдром эмоционального выгорания врачей-стоматологов на детском амбулаторном приеме // Российский стоматологический журнал. 2010. № 1. С. 36-37.
98. Латюшин Я.В. Закономерности молекулярно-клеточных адаптационных процессов в системе крови при остром и хроническом гипокинетическом стрессе. Челябинск, 2010.
99. Лебедев В.П., Малыгин А.В., Трусов С.В. Применение ТЭС-терапии в оздоровительных учреждениях // Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков. 2014. С. 220–223.
100. Лебедева В.Д. Стресс и атеросклероз // Вестник научных конференций. ООО Консалтинговая компания Юком, 2015. №. 2-1. С. 92-93.
101. Литвинцев С.В. Некоторые проблемные и дискуссионные вопросы психосоматических соотношений и соматоформных расстройств с позиций клинической психиатрии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2018. № 3. С. 80–89.
102. Логинова А.В. Профессиональный стресс и синдром профессионального выгорания в педагогической деятельности // Молодой ученый. 2015. № 11. С. 1408–1410.
103. Ломаченко Л.Н., Кожеурова Т.П. Психологические особенности деятельности врача-стоматолога: профессиональный стресс и синдром «эмоцио-

нального выгорания» // Известия Смоленского государственного университета. 2010. № 9. С. 298–302.

104. Лопаткина Л.В. Влияние комплексной реабилитации с включением инновационных технологий на состояние гемодинамики у пациентов с метаболическим синдромом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. Публикация 2-168. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4635.pdf>.

105. Луцкий И.С. Влияние хронического психоэмоционального стресса на формирование эндотелиальной дисфункции, процессы ремоделирования сосудов и снижение мозгового кровотока // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. № 3.

106. Лымаренко В.М., Апчел В.Я., Леонтьев О.В., Дергунов А.В. Исследование хронического профессионального стресса у врачей скорой медицинской помощи невского района Санкт-Петербурга // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. № 3 (39). С. 39–45.

107. Лымаренко В.М., Леонтьев О.В., Баграмова С.А., Войцицкий А.Н., Черная Ю.В. Особенности синдрома профессионального выгорания у врачей отделений скорой медицинской помощи // Вестник психотерапии. 2018. № 68 (73). С. 114–131.

108. Макарьков А.И. Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. Т. 12, №5. С. 10–16.

109. Малыгин А.В. Физиотерапия центрального действия - неотъемлемая часть оснащения современных медицинских организаций // Поликлиника, 2018. Т. 3. № 1.

110. Малыгин В. Л., Троицкий М. С., Атлас Е. Е. Микроциркуляция крови и стресс. Физиологические механизмы психоэмоционального стресса // В сборнике: «Перспективы вузовской науки» к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник трудов). Тула. 2017. С. 59.

111. Малыгин В.Л., Троицкий М.С., Хренов П.А. Соматоформные расстройства в отечественной литературе (краткий литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. № 5. Публикация 1-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/1-11.pdf>.

112. Манкевич С.М., Сиваков А.П., Подсадчик Л.В. Рефлексотерапия соматоформных расстройств. В сборнике «БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики». Сборник научных трудов / Под ред. Сикорского А.В, Кулаги О.К. Минск. 2014. С. 175–177.

113. Маркарян А.Г. Профессиональное выгорание как следствие профессионального стресса // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2012. Т. 19, № 3. С. 32–34.

114. Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии // Биорадикалы и антиоксиданты. 2015. Т. 2. №. 2.

115. Махмудов Н.М., Хажуев И.С. Специфика профессионального и эмоционального выгорания в контексте стрессов различной интенсивности. В сборнике: «Учитель создает нацию». Сборник материалов III международной научно-практической конференции, 2018. С. 516–523.

116. Махрамов З.Х., Кирьянова В.В., Ворохобина Н.В. Способ лечения больных сахарным диабетом 2-го типа. Патент № 2561837 РФ. Бюлл. № 25 от 10.09.2015.

117. Мельников М.В., Пащенко М.В., Бойко А.Н. Роль серотонина в регуляции взаимодействия нервной и иммунной систем при рассеянном склерозе // Лечебное дело. 2015. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-serotonina-v-regulyatsii-vzaimodeystviya-nervnoy-i-immunnoy-sistem-pri-rasseyannom-skleroze>.

118. Мерзлякова Д.Р., Семкова М.П. Факторы профессионального стресса, влияющие на психологическую безопасность сотрудников «скорой помощи» // Вестник Удмуртского университета. Серия: Философия. Психология. Педагогика. 2011. № 2. С. 56–60.

119. Меркулова А.В. Профессиональный стресс и синдром эмоционального выгорания у врачей-стоматологов // Сборники конференций НИЦ Социосфера. 2012. № 11. С. 114–117.

120. Мизинова Е.Б., Полторак С.В. Соматоформные Расстройства (Клиника, Диагностика, Лечение). В книге «Наука и практика российской психотерапии и психиатрии: достижения и перспективы развития». Тезисы научно-практической конференции с международным участием. 2016. С. 57–58.

121. Михайлова А.А., Смирнова Н.П. Комплексная коррекция побочного действия психотропных препаратов методами рефлексотерапии при соматоформных расстройствах. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RUS 2017618982 19.06.2017.

122. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 1. С. 15–17.

123. Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Запольский М.Э. Комбинация для профилактики, коррекции и терапии боли, связанной с нейродегенерацией или ассоциированной с соматоформными расстройствами. Патент на изобретение RUS 2506077 25.01.2013.

124. Мясникова И.А. Профессиональный стресс и работа преподавателя. В сборнике: Совершенствование системы высшего профессионального образования: опыт и перспективы Материалы VIII Международной учебно-методической конференции. Под редакцией А.Ю. Александрова, Е.Л. Николаева, 2016. С. 63–66.

125. Навасардян Е.В., Артемьева М.С. Качество лечения пациентов, страдающих соматоформными расстройствами, врачами общесоматической практики и узкими специалистами // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2017. Т. 19, № 12. С. 214–215.

126. Навасардян Е.В., Артемьева М.С. Качество лечения пациентов, страдающих соматоформными расстройствами, врачами-непсихиатрами. В книге: Агаджанянские чтения Материалы II Всероссийской научно-практической

конференции. Посвящается 90-летию со дня рождения академика Н.А. Агаджаняна. 2018. С. 177–178.

127. Навасардян Е.В., Артемьева М.С. Оценка психологического состояния пациентов, страдающих соматоформными расстройствами, при поступлении в психиатрический стационар. В книге: «Агаджаняновские чтения». Материалы II Всероссийской научно-практической конференции. Посвящается 90-летию со дня рождения акад. Н.А. Агаджаняна. 2018. С. 178–180.

128. Навасардян Е.В., Артемьева М.С. Оценка психологического состояния пациентов, страдающих соматоформными расстройствами, при выписке из психиатрического стационара. В книге: «Агаджаняновские чтения». Материалы II Всероссийской научно-практической конференции. Посвящается 90-летию со дня рождения академика Н.А. Агаджаняна. 2018. С. 180–181.

129. Навасардян Е.В., Артемьева М.С., Котовская Н.В. Алгоритм выявления пациентов с соматоформными расстройствами врачами общесоматической практики. В книге: «Клинические и теоретические аспекты современной медицины – 2017». Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием: Сборник тезисов. Российский университет дружбы народов. 2017. С. 17.

130. Напреенко А.К., Бурса А.И. Особенности фармакотерапии депрессии при невротических и соматоформных расстройствах у пациентов пожилого возраста // Украинский неврологический журнал. 2011. № 3 (20). С. 75–78.

131. Наумова Э.М. и др. Критерии сочетанного применения медикаментозных и не медикаментозных методов лечения в клинической практике Тульской и Сургутской научных школ (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. Т. 10. №. 2.

132. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Козлова С.Н., Крижановский А.С. От разработки эндофеноменологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии // Современная терапия психических расстройств. 2013. Т. 4. С. 1-7.

133. Некрасова М.М. Оценка стресса в условиях профессиональной деятельности у инженеров при работе с видеодисплейными терминалами // Медицинский альманах. 2015. № 5. С. 40.

134. Несмеянов А.А., Еськов В.М., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Инновации в медико-биологическом обеспечении игры – питербаскет // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5201.pdf>.

135. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Денисенко М.Д. Тип кровообращения и адаптация (физиология и психология) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. №. 2. С. 70-73.

136. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Денисенко М.Д., Исакова А.В. Роль психофизиологических характеристик человека в развитии эмоционального стресса // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2014. Т. 6. №. 2.

137. Ожогова Е.Г., Якубенко О.В. Стресс и профессиональная деформация в деятельности педагога // Электронный научно-методический журнал Омского ГАУ. 2017. № 1. С. 49.

138. Оляшев Н.В. Пушкина В.Н., Варенцова И.А. Функциональные возможности кардиореспираторной системы и двигательный потенциал у лиц с разным типом гемодинамики // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. С. 802-802.

139. Осиков М.В., Григорьев Т.А., Федосов А.А. Современные представления о гемостазиологических эффектах эритропоэтина // Фундаментальные исследования. 2013. № 5–1. С. 196-200. URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10000701.

140. Осипова И.В., Пырикова Н.В., Антропова О.Н., Комиссарова И.Н., Мирошниченко А.И. Влияние психосоциального стресса на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин // Кардиология. 2014. № 3. С. 42–45.

141. Паньшина М.В., Хадарцева К.А. Стресс и фертильность. Возможности коррекции (литературный обзор материалов Тульской научной школы) // Вест-

ник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 1. Публикация 8-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/8-6.pdf>.

142. Панышина М.В., Хадарцева К.А. Стресс и фертильность. Возможности коррекции (литературный обзор материалов Тульской научной школы). Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2017. № 1. С. 8-6.

143. Перцов С.С., Коплик Е.В., Калиниченко Л.С. Сравнительный анализ действия цитокинов на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс с разными поведенческими характеристиками // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150, № 9. С. 244–247.

144. Пикалова Л.П., Кузнецова А.М., Жмакин И.А., Алексеева Ю.А., Маслов А.Н. Показатели личностного развития детей подросткового возраста с соматоформными расстройствами вегетативной нервной системы с учетом психологического статуса. Свидетельство о регистрации базы данных RUS 2015621377 24.07.2015.

145. Пикалова Л.П., Кузнецова А.М., Жмакин И.А., Маслов А.Н. Показатели физического и личностного развития детей подросткового возраста с соматоформными расстройствами вегетативной нервной системы. Свидетельство о регистрации базы данных RUS 2015621319 02.07.2015.

146. Платонова З.Н., Мордовская А.В. Взаимосвязь смысложизненных ориентаций с профессиональным стрессом у педагогов. В сборнике: «Научное сообщество студентов». Сборник материалов IX Международной студенческой научно-практической конференции: в 2 томах, 2016. С. 251–254.

147. Потапнёв М.П. Молекулярные аспекты распознавания в иммунном и воспалительном ответе // Здоровоохранение. 2014. №5. С. 18–27.

148. Прилепа С.А., Токарев А.Р., Купеев Р.В. Коррекция психоэмоционального стресса при сахарном диабете 2 типа. // Сборник научных статей «Медицинские технологии в клинической практике» к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области. Тула, 2017. С. 5-10.

149. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Бровкина Т.В., Погосян Ш.М. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность. Гинекология. 2013. № 4(15). С. 3-7.

150. Профессиональный риск. Теория и практика расчета: Монография / Под ред. А.Г. Хрупачева, А.А. Хадарцева. Тула: Изд-во ТулГУ, 2011. 330 с.

151. Прохоренко И.О., Германова В. Н., Сергеев О. С. Стресс и состояние иммунной системы в норме и патологии. Краткий обзор литературы // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. 2017. Т. 25. № 1. С. 82–90.

152. Психиатрия. Национальное руководство / Под ред. Дмитриевой Т.Б. М.: Гэотар, 2012. 624 с.

153. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Алёшкин В.А. Иммунологические нарушения и когнитивный дефицит при стрессе и физиологическом старении. Часть I: патогенез и факторы риска // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 69. №. 5-6.

154. Ротарь О.П., Бояринова М.А., Могучая Е.В., Колесова Е.П., Ерина А.М., Солнцев В.Н. Ассоциация компонентов метаболического синдрома с маркерами субклинического поражения органов-мишеней при динамическом наблюдении работников умственного труда // Российский кардиологический журнал. 2015. № 9. С. 38–43.

155. Ряполова Т.Л., Алексейчук А.И. К вопросу обращения за психиатрической помощью больных с соматоформными расстройствами // Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2012. № 4 (31). С. 81–85.

156. Селянина Н. В., Каракулова Ю. В. Активация репаративных процессов в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. №. 5. С. 46-49.

157. Сергеев О.С., Германова В.Н., Сухачев П.А. Стресс и состояние иммунной системы у лиц старшей возрастной группы: миниобзор // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. 2017. С. 415–428.

158. Сильверстова Ю.В., Гаврилина О.В., Кузнеченкова Л.В., Щепетков П.В. Клинический случай онкологического процесса, протекавшего под маской соматоформного расстройства. В сборнике: «Национальные проекты - приоритет развития здравоохранения регионов». Материалы 54-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. 2019. С. 482–484.
159. Симоненков А.П. Современная теория старения с учетом новых данных о роли серотонина в организме человека и животных // Профилактическая медицина. 2010. Т. 13. №. 4. С. 48-53.
160. Симоненков А.П., Ключев В.М. Синдром серотониновой недостаточности. М.: Изд-во Бином, 2013. 96 с.
161. Синеуцкая Е.О., Володин Б.Ю. Алекситимия у пациентов с соматоформными расстройствами, работников атомной промышленности // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2019. № 8. С. 37–41.
162. Синеуцкая Е.О., Володин Б.Ю., Петров Д.С. Качество жизни больных соматоформными психическими расстройствами, работающих в атомной промышленности // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2018. № 9. С. 37–41.
163. Смирнова И.Н. Транскраниальная электростимуляция в коррекции адаптационно-психологического статуса у больных гипертонической болезнью с хроническим экологопроизводственным психоэмоциональным напряжением // Медицина и образование в Сибири. 2013. №. 6.
164. Смирнова Н.Н., Соловьёв А.Г., Корехова М.В., Новикова И.А. Профессиональный стресс и стрессоустойчивость специалистов экстремального профиля деятельности: учебное пособие. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2017. 161 с.
165. Смирнова С.А., Баянова Н.А., Борщук Е.Л. Профессиональный стресс врача терапевта участкового в аспекте организации деятельности. Оренбург, 2015.
166. Соловьев М.Н. Психологическая устойчивость личности как фактор эффективного преодоления профессиональных стрессов // Вестник Московско-

го государственного областного университета. Серия: Психологические науки. 2019. № 3. С. 41–55.

167. Соловьева Е.В., Бокачева О.Н. Психологическое сопровождение педагогов в формировании стрессоустойчивости // Мир науки, культуры, образования. 2017. № 4. С. 221–223.

168. Старченкова Е.С., Меренкова И.В., Подсадный С.А. Стратегии совладания с профессиональным стрессом у преподавателей высшей школы в контексте профессионального здоровья. В сборнике: «Психология стресса и совладающего поведения». Материалы III Международной научно-практической конференции: в 2 томах, 2013. С. 129.

169. Судаков С.К. и др. Центральная и периферическая мюопиоидная система в механизмах эмоционального стресса // Вестник Российской академии медицинских наук. 2011. № 3. С. 3-6.

170. Сумин А.Н., Сумина Л.Ю., Барбараш Н.А. Стрессорные изменения гемодинамики при типе личности Д у здоровых лиц молодого возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 11. № 3. С. 70-76.

171. Тагарева К.С. Профессиональный стресс у учителей детских садов и стратегии его преодоления. В сборнике: «Личностно-профессиональное и карьерное развитие: актуальные исследования и форсайт-проекты». Сборник статей XIV Международной научно-практической конференции. Под редакцией Л.М. Митиной, 2018. С. 163–167.

172. Терегулов Ю.Э. К методике определения типов центральной гемодинамики в клинической практике // ПМ. 2011. № 52.

173. Терегулов Ю.Э., Терегулова Е.Т., Максумова Н.В., Максимова М.С. Системные показатели кровообращения и типы гемодинамики у здоровых лиц молодого возраста // ПМ. 2015. № 4-2 (89).

174. Терехов И.В., Фудин Н.А., Иванов Д.В., Борисова О.Н. Коррекция симптоматики артериальной гипертензии у спортсменов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 5.

175. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Морфофункциональные проявления острого респираторного дистресс-синдрома и его коррекция СВЧ-излучением в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 2-58 URL:<http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4817.pdf>.

176. Токарев А.Р. Аппаратный мониторинг состояния здоровья рабочих и персонифицированная медицина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №1. Публикация 2-21. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/2-21.pdf>.

177. Токарев А.Р. Возможности аппаратно-программного метода выявления психосоматических расстройств у инженерно-технических работников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-5.pdf>.

178. Токарев А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. Т. 13. № 3.

179. Токарев А.Р. Токарева С.В., Наумов А.В., Харитонов Д.В. Возможности современных отечественных интерактивных аппаратно-программных медицинских комплексов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23. №. 4. С. 316–327.

180. Токарев А.Р., Киреев С.С. Гипоксия при артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 23. С. 233–239.

181. Токарев А.Р., Токарева С.В., Симоненков А.П., Каменев Л.И. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с трансцеребральным электрофорезом серотонина в лечении профессионального стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 5. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/2-8.pdf>.

182. Токарев А.Р., Федоров С.С., Токарева С.В. Новые отечественные диагностические технологии в спорте. // В сборнике «Перспективы вузовской нау-

ки» к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области. Тула: Тульский государственный университет, 2016. С. 165–167.

183. Токарев А.Р., Хадарцев А.А. Аппаратно-программный метод выявления профессионального стресса и возможность его коррекции методом транскраниальной электростимуляции (краткое сообщение). // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 4. С. 226-232.

184. Токарева С.В., Токарев А.Р., Паньшина М.В. Способы выявления кардиометаболического риска у людей с висцеральным ожирением и возможности его комплексной коррекции методами лазерного излучения и транскраниальной электростимуляции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. № 4. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf>.

185. Томащик Т.Е. Анализ диагностических возможностей методов оценки клинических проявлений при соматоформных расстройствах. В сборнике: Актуальные проблемы медицины материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. Отв. ред. В.А. Снежицкий. 2018. С. 745–748.

186. Троицкий М.С. Стресс и психопатология (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №. 4. Публикация 8-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-7.pdf>.

187. Троицкий М.С., Токарев А.Р., Гладких П.Г. Возможности коррекции психоэмоционального стресса (краткий обзор литературы). «Перспективы вузовской науки» к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник трудов). Тула. 2016. С. 66-77.

188. Трофименко А.И. и др. Влияние ТЭС-терапии на исходы острого адреналинового повреждения сердца у крыс // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №. 5.

189. Трофименко А.И., Нехай Ф.А., Каде А.Х. и др. Динамика цитокинового статуса и уровня – эндорфина у больных с ишемическим инсультом при применении ТЭС-терапии // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. № 6. С. 147-150.

190. Тучина О.П., Сидорова М.В., Туркин А.В., Швайко Д.А., Шалагинова И.Г., Ваколюк И.А. Молекулярные механизмы инициации и развития нейровоспаления в модели посттравматического стрессового расстройства // Гены и Клетки. 2018. Т. 13, № 2. С. 47–55.

191. Удачина А.С. Влияние внутриличностных конфликтов на качество жизни пациентов с соматоформными расстройствами // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014. Т. 4, № 3. С. 151.

192. Улащик В.С. Электрофорез лекарственных веществ: Рук-во для специалистов. Минск, 2010. 404 с.

193. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Сравнение трех и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела Уоллиса в программе Stata // Экология человека. 2014. № 6.

194. Филатова О.Е., Проворова О.В., Волохова М.А. Оценка вегетативного статуса работников нефтегазодобывающей промышленности с позиции теории хаоса и самоорганизации // Экология человека. 2014. № 6.

195. Филимонов А.П., Петров Д.С., Володин Б.Ю., Петров С.С., Морозова В.Д. Особенности клинической картины соматоформного расстройства у пациентов, находящихся на лечении в общесоматической и психиатрической сети // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2019. № 3. С. 27–32.

196. Фудин Н.А., Еськов В.М., Филатова О.Е., Зилов В.Г., Борисова О.Н. Влияние различных видов спорта на деятельность функциональных систем организма человека // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5063.pdf>.

197. Фудин Н.А., Кидалов В.Н., Наумова Э.М., Валентинов Б.Г. Саногенез с клеточных позиций // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. Т. 9. № 4. 2015.

198. Фудин Н.А., Троицкий М.С., Хадарцева К.А. Гипотермия и психоэмоциональный стресс у спортсменок // Вестник новых медицинских технологий.

Электронное издание. 2018. № 4. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-9.pdf>.

199. Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Возможности инновационных медико-биологических технологий в спорте высших достижений // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5087.pdf>.

200. Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Медико-биологическое обеспечение физической культуры и спорта высших достижений // ВНМТ. 2010. № 1. С. 149–150.

201. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Москвин С.В. Транскраниальная электростимуляция и лазерофорез серотонина у спортсменов при сочетании утомления и психоэмоционального стресса // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96, № 1. С. 37–42.

202. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А. Возможности активации митохондриальной активности у спортсменов мексидолом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 2. Публикация 2-8. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5171.pdf>.

203. Хадарцев А.А. и др. Транскраниальная электростимуляция в лечении психосоматических расстройств у работников промышленного предприятия // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2019. Т. 96. №. 2. С. 39-44.

204. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Пять принципов функционирования сложных систем, систем третьего типа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf>.

205. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксеева Ю.В., Паньшина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография / Под ред. Хадарцевой К.А. Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. 222 с.

206. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // Фундаментальные исследования. 2012. № 5 (часть 2). С. 359–365.

207. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патофизиология стресса как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 7. С. 16-21.

208. Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Токарева С.В., Хромушин В.А. Транскраниальная электростимуляция в лечении психосоматических расстройств у работников промышленного предприятия // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96, № 2. С. 39–44.

209. Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Трефилова И.Л. Профессиональный стресс у преподавателей (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №4. С. 175..

210. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №. 3. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>.

211. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Зилов В.Г., Сафоничева О.Г., Смоленский А.В. Психология движений и восприятия в спорте (обзор литературы) // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2015. №4 (130). С. 47–57

212. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в спорте. Москва: Изд-во «Известия», 2011. 460 с.

213. Ховард Т., Лэбби С.А., Салливан С.Л., Мэнинджер Р. Сравнительный анализ стрессовых факторов у учителей в частных и государственных школах // вестник московского городского педагогического университета. Серия: педагогика и психология. 2017. №2. С. 67–75.

214. Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дмитриева С.Л. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей variability

сердечного ритма (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. 2011. Т. 3. №. 3-4.

215. Хромушин В.А., Гладких П.Г., Купеев В.Г. Транскраниальная электро-стимуляция и аминалон в лечении психоэмоционального стресса у научных работников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 4. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf>.

216. Хрупачев А.Г., Седова О.А., Иванов Д.В. Профессиональные риски в спорте // Клиническая медицина и фармакология. 2019. № 1. 38-43.

217. Церфас Д.И. Особенности профессионального стресса педагога: теоретический аспект. В сборнике: Шаг в науку Сборник материалов Международной научно-практической конференции, 2018. С. 406–409.

218. Чернобровкина С.В. Мотивация труда и удовлетворенность трудом как факторы организационной приверженности у преподавателей вуза в ситуации профессионального стресса. В сборнике: «Психология стресса и совладающего поведения: ресурсы, здоровье, развитие». Материалы IV Международной научной конференции: в 2-х томах. Ответственные редакторы: Т.Л. Крюкова, М.В. Сапоровская, С.А. Хазова, 2016. С. 204–206.

219. Шевкова Е.В., Аристова Ю.В. Взаимосвязь перфекционизма и профессионального стресса у медработников. В книге: MAGISTRIS DEBUT материалы I межвузовской конференции магистрантов-психологов. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет». 2015. С. 26–27.

220. Шереметова О.В. Управление профессиональным стрессом и профессиональное выгорание работников: пути решения. В сборнике: «Бизнес. Наука. Образование: проблемы, перспективы. Стратегии». Материалы научно-практической конференции с международным участием, 2015. С. 660–665.

221. Шингаев С.М. Стресс в профессиональной деятельности педагогов. В сборнике: «Психология состояний человека: актуальные теоретические и при-

кладные проблемы». Материалы Третьей Международной научной конференции. Казань, 2018. С. 580–583.

222. Шнерх И.А. Стресс и профессиональное выгорание педагогов. В сборнике: «Актуальные психолого-педагогические исследования». Сборник материалов научных исследований. Под редакцией Е.М. Разумовой. Магнитогорск, 2017. С. 101–104.

223. Шпак Л.В., Галошина Е.С. Преимущества объемной компрессионной осциллометрии в оценке кардиогемодинамики при артериальной гипертензии //Верхневолжский медицинский журнал. 2016. Т. 15. №. 2. С. 11-17.

224. Шульган А.Е., Борсуков А.В. Особенности транскраниальной электро-стимуляции с обратной связью у больных диффузными заболеваниями печени //Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. №. 1.

225. Шур В.Ю. и др. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения // Фундаментальные исследования. 2014. Т. 3. №. 7.

226. Щербоносова Т.А., Литвинов А.В., Трофимчук Л.Г. Психосоматические и соматоформные расстройства // Здоровоохранение Дальнего Востока. 2018. № 3 (77). С. 69–71.

227. Юндалова Т.А. Особенности телесности пациентов с расстройствами невротического спектра (на примере соматоформных расстройств). В сборнике: «Организация амбулаторно-поликлинической помощи в России: проблемы и перспективы их решения». Сборник статей IV межвузовской студенческой научно-практической конференции по результатам научно-исследовательской работы, выполненной в рамках производственной практики. 2017. С. 380–382.

228. Юсупова Л.А., Сатиева Ш.С. Влияние профессиональных стрессов на психофизиологическое здоровье преподавателей ВУЗА // Актуальные научные исследования в современном мире. 2017. № 2-2 (22). С. 33–37.

229. Яковлева Ю.В., Петров П.И. Профессиональный стресс и синдром профессионального выгорания у практикующего врача-ортодонта. В сборнике: «Актуальные вопросы стоматологии». Сборник научных трудов, посвященный

основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору И.М. Оксману. Казань, 2018. С. 531–533.

230. Austin A. W., Wissmann T., von Kanel R. Stress and hemostasis: an update // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – Thieme Medical Publishers, 2013. Т. 39. №. 8. С. 902-912.

231. Balkaya M., Prinz V., Custodis F., Gertz K., Kronenberg G., Kroeber J., Fink K., Plehm R., Gass P., Laufs U., Endres M. Stress worsens endothelial function and ischemic stroke via glucocorticoids // *Stroke*. 2011. Vol. 42. № 11. P. 3258–3264.

232. Beumer W., Gibney S.M., Drexhage R.C., Pont-Lezica L., Doorduyn J., Klein H.C., et al. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. // *Leukoc. Biol*. 2012. 92, 959–975.

233. Borissoff J.I., Spronk H.M.H., ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis // *New England Journal of Medicine*. 2011. Т. 364. № 18. С. 1746-1760.

234. Brevet M., Kojima H., Asakawa A., Atsuchi K., Ushikai M., Ataka K., et al. Chronic foot-shock stress potentiates the influx of bone marrow-derived microglia into hippocampus. // *Neurosci. Res*. 2010. 88, 1890–1897.

235. Brindley R.L., et al. Conditional Knockout of the Serotonin Transporter (SERT) Demonstrates Its Role in Accumulating and Maintaining 5-HT Homeostasis in the Sympathoadrenal System // *Biophysical Journal*. 2019. Т. 116. №. 3. С. 524a.

236. Brines M.L. The therapeutic potential of erythropoiesis-stimulating agents for tissue protection: a tale of two receptors // *Blood Purif*. 2010. Vol. 29, № 2. P. 86–92.

237. Brissaud O. Short-term effect of erythropoietin on brain lesions and aquaporin-4 expression in a hypoxic-ischemic neonatal rat model assessed by magnetic resonance diffusion weighted imaging and immunohistochemistry // *Pediatr. Res*. 2010. Vol. 68, № 2. P. 123–127.

238. Canello R. et al. Analysis of predictive equations for estimating resting energy expenditure in a large cohort of morbidly obese patients // *Frontiers in endocrinology*. 2018. Т. 9.

239. Chaijale N.N., et al. Social stress engages opioid regulation of locus coeruleus norepinephrine neurons and induces a state of cellular and physical opiate dependence // *Neuropsychopharmacology*. 2013. T. 38. №. 10. C. 1833.
240. Chen G.Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage // *Nature Reviews Immunology*. 2010. T. 10. №12. C. 826.
241. Choudhary M.K., et al. Effect of present versus previous smoking on non-invasive haemodynamics // *Scientific reports*. 2018. T. 8. №. 1. C. 13643.
242. Cohen B.E., Edmondson D., Kronish I.M. State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease // *American journal of hypertension*. 2015. T. 28. №. 11. C. 1295-1302.
243. Cohen S., et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012. T. 109. №. 16. C. 5995-5999.
244. Cooper S.E. Comparison of chronic physical and emotional social defeat stress effects on mesocorticolimbic circuit activation and voluntary consumption of morphine // *Scientific Reports*. 2017. V. 7, №. 1. P. 8445.
245. Croarkin P.E., Levinson A.J., Daskalakis Z.J., Evidence for GABAergic inhibitory deficits in major depressive disorder. // *Neurosci Biobehav Rev*. 2011; 35: 818–825.
246. de las Casas-Engel M., Dominguez-Soto A., Sierra-Filardi E. et al. Serotonin skews human macrophage polarization through HTR2B and HTR7. // *Immunol*. 2013; 190(5): 2301–10.
247. de Leeuw P.W. et al. Hemodynamics of Prehypertension // *Prehypertension and Cardiometabolic Syndrome*. Springer, Cham, 2019. C. 171-182.
248. Degos V., Vacas S., Han Z., van Rooijen N., Gressens P., Su H., et al. Depletion of bone marrow-derived macrophages perturbs the innate immune response to surgery and reduces postoperative memory dysfunction. // *Anesthesiology*. 2013. 118, 527–536.
249. D'Elia R.V. Targeting the «cytokine storm» for therapeutic benefit // *Clin. Vaccine Immunol*. 2013. T. 20. № 3. C. 319–327.

250. Deter H.C., et al. The European Network on Psychosomatic Medicine (ENPM)—history and future directions // *BioPsychoSocial medicine*. 2017. T. 11. № 1. C. 3.

251. Dhabhar F. S. Stress-induced redistribution of immune cells—From barracks to boulevards to battle-fields: A tale of three hormones—Curt Richter Award Winner // *Psychoneuroendocrinology*. 2012. T. 37. № 9. C. 1345-1368.

252. D'Mello C., Riazi K., Le T., Stevens K.M., Wang A., McKay D.M., et al. P-selectin-mediated monocyte-cerebral endothelium adhesive interactions link peripheral organ inflammation to sickness behaviors. // *Neurosci*. 2013. 33, 14878–14888.

253. Duchemin S., Boily M., Sadekova N., Girouard H. The complex contribution of NOS interneurons in the physiology of cerebrovascular regulation // *Front. neural. circuits*. 2012. Aug. 9. Vol. 6. P. 51.

254. Dunlop K., Liston C. Stress response regulation and the hemodynamic response // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018. T. 115. №. 43. C. 10827-10829.

255. Dutta P., Courties G., Wei Y., Leuschner F., Gorbato R., Robbins C.S., et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. // *Nature*. 2012. 487, 325–329.

256. Fancher K.M., et al. Comparison of two different formulas for body surface area in adults at extremes of height and weight // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016. T. 22. №. 5. C. 690-695.

257. Fareed A., et al. Comorbid posttraumatic stress disorder and opiate addiction: a literature review // *Journal of addictive diseases*. 2013. T. 32. №. 2. C. 168-179.

258. Fava G.A., McEwen B.S., Guidi J., Gostoli S., Offidani E., & Sonino N. Clinical characterization of allostatic overload // *Psychoneuroendocrinology*. 2019.

259. Gillespie S.L., et al. Allostatic load in the association of depressive symptoms with incident coronary heart disease: The Jackson Heart Study // *Psychoneuroendocrinology*. 2019. T. 109. C. 104369.

260. Haller H. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care: a systematic review and meta-analysis of prevalence // *Deutsches Arzteblatt International*. 2015. № 112(16). P. 279.

261. Hammadah M., et al. Hemodynamic, catecholamine, vasomotor and vascular responses: determinants of myocardial ischemia during mental stress // *International journal of cardiology*. 2017. T. 243. C. 47-53.

262. Hanke M.L., Powell N.D., Stiner L.M., Bailey M.T., Sheridan J.F. β -adrenergic blockade decreases the immunomodulatory effects of social disruption stress. // *Brain Behav. Immun*. 2012. 26, 1150–1159.

263. Hänsel A., Hong S., Camara R.J., Von Kaenel R. Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010. T. 35. № 1. C. 115-121.

264. Hanson L.L.M., et al. Work stress, anthropometry, lung function, blood pressure, and blood-based biomarkers: a cross-sectional study of 43,593 French men and women // *Scientific reports*. 2017. T. 7. № 1. C. 9282.

265. Hart E.C., et al. Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the β -adrenergic receptors // *The Journal of physiology*. 2011. T. 589. № 21. C. 5285-5297.

266. Hazeldine J., Arlt W., Lord J. M. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010. T. 120. № 2-3. C. 127–136.

267. Heffner K.L. Neuroendocrine effects of stress on immunity in the elderly: implications for inflammatory disease // *Immunology and Allergy Clinics*. 2011. T. 31. №. 1. C. 95-108.

268. Hinton T., et al. Effect of GABA-Fortified Oolong Tea on Reducing Stress in a University Student Cohort // *Frontiers in Nutrition*. 2019. T. 6.

269. Hjemdahl P., von Känel R. Haemostatic effects of stress // *Stress and Cardiovascular Disease*. Springer, London, 2011. C. 89-110.

270. Holbrook T.L. et al. Morphine use after combat injury in Iraq and post-traumatic stress disorder // *New England Journal of Medicine*. 2010. T. 362. №. 2. C. 110-117.

271. Holmgren K. et al. Early identification of people at risk for sick-leave due to work-related stress—design of a RCT: Kristina Holmgren // *The European Journal of Public Health*. 2016. T. 26. №. suppl_1. C. ckw175. 162.(45.)

272. Houppé J.P. Psychosocial stress and cardiology // *Presse.med.* 2013. Vol. 42. № 6. Pt. 1. P. 1042–1049.

273. Hu B., et al. Effects of psychological stress on hypertension in middle-aged Chinese: a cross-sectional study // *PloS one*. 2015. T. 10. №. 6. C. e0129163.

274. Huang C.J. et al. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity // *Frontiers in physiology*. 2013. T. 4. C. 314.

275. Irwin M. R., Cole S. W. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems // *Nature Re-views Immunology*. 2011. T. 11. № 9. C. 625.

276. Isingrini E., et al. Early and late-onset effect of chronic stress on vascular function in mice: a possible model of the impact of depression on vascular disease in aging // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011. T. 19. №. 4. C. 335-346.

277. Juster R.P., McEwen B.S., Lupien S.J. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010. T. 35. №. 1. C. 2-16.

278. Kang Y.J. Erythropoietin plus insulin-like growth factor-I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders // *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 68, № 3. P. 342–352.

279. Kershaw K.N., et al. Chronic stress and endothelial dysfunction: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) // *American journal of hypertension*. 2016. T. 30. №. 1. C. 75-80.

280. Kershaw K.N., Lane-Cordova A.D., Carnethon M.R., Tindle H.A., & Liu K. Chronic stress and endothelial dysfunction: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) // *American journal of hypertension*. 2016. T. 30. №. 1. C. 75-80.

281. Kessler Ronald C., Bromet Evelyn J. The epidemiology of depression across cultures // *Annu Rev Public Health*. 2013. Vol. 34. P. 119–138.

282. Kim M.S. The neuroprotective effect of recombinant human erythropoietin via an antiapoptotic mechanism on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats // *Korean J. Pediatr*. 2010. Vol. 53, № 10. P. 898–908.

283. Kolodzieczak M., Béchade C., Gervasi N. et al. Serotonin modulates developmental microglia via 5-HT_{2B} receptors: potential implication during synaptic refinement of retinogeniculate projections // *ACS Chem. Neurosci*. 2015; 6: 1219–30.

284. Kreisel T., Frank M.G., Licht T., Reshef R., Ben-Menachem-Zidon O., Baratta M.V., et al. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. // *Mol. Psychiatry*. 2014. 19, 699–709.

285. Kruizenga H.M., Hofsteenge G.H., Weijs P.J.M. Predicting resting energy expenditure in underweight, normal weight, overweight, and obese adult hospital patients // *Nutrition & metabolism*. 2016. T. 13. №. 1. C. 85.

286. Kubera M., Obuchowicz E., Goehler L. et al. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011. 35. P. 744-759.

287. Lind L., Lampa E. Lifetime change in central and peripheral haemodynamics in relation to exercise capacity // *Clinical physiology and functional imaging*. 2019.

288. Liu X., Li C., Gebremedhin D., Hwang S.H., Hammock B.D., Falck J.R., Roman R.J., Harder D.R., Koehler R.C. Epoxyeicosatrienoic acid-dependent cerebral vasodilation evoked by metabotropic glutamate receptor activation in vivo // *Am. j.physiol. heart. circ. physiol*. 2011. Vol. 301. № 2. P. 373–381.

289. Lohr J.B. et al. Allostatic load and the cannabinoid system: implications for the treatment of physiological abnormalities in post-traumatic stress disorder (PTSD) // *CNS spectrums*. 2019. C. 1-7.

290. Longden T.A., Dabertrand F., Hill-Eubanks D.C., Hammack S.E., Nelson M.T. Stress-induced glucocorticoid signaling remodels neurovascular coupling

through impairment of cerebrovascular inwardly rectifying K⁺ channel function // Proc. natl. acad. sci. USA. 2014. Vol. 20. № 111 (20). P. 7462–7467.

291. Ma K. et al. Impaired GABA synthesis, uptake and release are associated with depression-like behaviors induced by chronic mild stress // Translational psychiatry. 2016. T. 6. №. 10. C. e910.

292. MacGillivray L., Reynolds K.B., Sickand M. et al. Inhibition of the serotonin transporter induces microglial activation and downregulation of dopaminergic neurons in the substantia nigra. // Synapse. 2011; 65(11): 1166–1172.

293. Madden A.M., Mulrooney H.M., Shah S. Estimation of energy expenditure using prediction equations in overweight and obese adults: A systematic review. // Hum. Nutr. Diet. 2016, 29, 458–476.

294. Mantovani A. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. // Nature reviews immunology. 2011; 11(8): 519.

295. Marra M., et al. Are Raw BIA Variables Useful for Predicting Resting Energy Expenditure in Adults with Obesity? // Nutrients. 2019. T. 11. №. 2. C. 216.

296. Martin B.J., et al. The relationship between anthropometric indexes of adiposity and vascular function in the FATE cohort // Obesity. 2013. T. 21. №. 2. C. 266-273.

297. Mathieu P. The more you have, the less you get: the functional role of inflammation on neuronal differentiation of endogenous and transplanted neural stem cells in the adult brain // Journal of neurochemistry. 2010. T. 112. №. 6. C. 1368–1385.

298. Mausbach B.T., Chattillion E., Roepke S.K., Ziegler M.G., Milic M., von Känel R., et al. A longitudinal analysis of the relations among stress, depressive symptoms, leisure satisfaction, and endothelial function in caregivers. // Health Psychol. 2012. 31, 433–440.

299. Nahman S., Belmaker R.H., Azab A.N. Effects of lithium on lipopolysaccharide-induced inflammation in rat primary glia cells // Innate Immun. 2012. 18(3). P. 447-458. 554.

300. Olshansky B. Vagus nerve modulation of inflammation: cardiovascular implications // Trends in cardiovascular medicine. 2016. T. 26. №1. C. 1–11.
301. Otsuka R. et al. Perceived psychological stress and serum leptin concentrations in Japanese men // Obesity. 2006. T. 14. №. 10. C. 1832-1838.
302. Park B.J. et al. The physiological effects of Shinrin-yoku (taking in the forest atmosphere or forest bathing): evidence from field experiments in 24 forests across Japan // Environmental health and preventive medicine. 2010. T. 15. №. 1. C. 18.
303. Pavlov V.A., Tracey K.J. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism // Nature Reviews Endocrinology. 2012. T. 8. № 12. C. 743.
304. Phillips R.A., Smith B.E., Madigan V.M. Stroke Volume Monitoring: Novel Continuous Wave Doppler Parameters, Algorithms and Advanced Noninvasive Hemodynamic Concepts // Current anesthesiology reports. 2017. T. 7. №. 4. C. 387-398.
305. Piccinini A.M., Midwood K.S. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling // Mediators of inflammation. 2010. T. 2010.
306. Podlubnyi V.L. Features neurotic stress-related and somatoform disorders in the organized population of industrial workers // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2015. T. 2, № 25. C. 100–105.
307. Porcelli P., Guidi J. The clinical utility of the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research: a review of studies // Psychotherapy and psychosomatics. – 2015. T. 84. №. 5. C. 265-272.
308. Powell N.D., et al. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via β -adrenergic induction of myelopoiesis // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013. T. 110. №. 41. C. 16574-16579.
309. Pukhalsky A., Shmarina G., Alioshkin V. New approaches to cognitive disorder treatment in armed conflict participants // Military Psychiatry: New Development, Dennis G, Stanton, Lawrence R, Castaneda, editors. Nova Publishers. 2010. C. 224–228.

310. Rask M.T., et al. Long-term outcome of bodily distress syndrome in primary care: a follow-up study on health care costs, work disability, and self-rated health // *Psychosomatic medicine*. 2017. T. 79. №. 3. C. 345.
311. Rask M.T., Ornbol E., Rosendal M., Fink P. Long-term outcome of bodily distress syndrome in primary care: a follow-up study on health care costs, work disability, and self-rated health. // *Psychosom Med*. 2017; 79(3): 345-357.
312. Redlarski G., Palkowski A., Krawczuk M. Body surface area formulae: an alarming ambiguity // *Scientific reports*. 2016. T. 6. C. 27966.
313. Robinette J.W., et al. Neighborhood features and physiological risk: An examination of allostatic load // *Health & place*. 2016. T. 41. C. 110-118.
314. Rohleder N. Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems—2011 Curt Richter Award Winner // *Psychoneuroendocrinology*. 2012. T. 37. №. 3. C. 307-316.
315. Sandberg K., Ji H. Sex differences in primary hypertension. // *Biol. Sex Differ*. 2012. 3, 7.
316. Sandoval Y.H., Atef M.E., Levesque L.O., Li Y., Anand Srivastava M.B. Endothelin-1 signaling in vascular physiology and pathophysiology // *Cur. vasc. pharmacol*. 2014. Vol. 12. № 2. P. 202–214.
317. Sawada A., Niiyama Y., Ataka K., Nagaishi K., Yamakage M., Fujimiya M. Suppression of bone marrow-derived microglia in the amygdala improves anxiety-like behavior induced by chronic partial sciatic nerve ligation in mice. // *Pain*. 2014. 155, 1762–1772.
318. Schaefer R. Non-specific, functional, and somatoform bodily complaints // *Deutsches Arzteblatt International*. 2012. № 109(47). P. 803.
319. Schnall P.L., Dobson M., Landsbergis P. Work, stress, and cardiovascular // *The Handbook of Stress and Health: A Guide to Research and Practice*; Wiley-Blackwell: Hoboken, NJ, USA. 2017. C. 99.
320. Schulz K.F., Altman D.G., Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials // *BMC medicine*. 2010. T. 8. №. 1. C. 18.

321. Seifert H.A., Hall A.A., Chapman C.B., Collier L.A., Willing A.E., Pennypacker K.R. A transient decrease in spleen size following stroke corresponds to splenocyte release into systemic circulation. // *Neuroimmune Pharmacol.* 2012. 7, 1017–1024. doi: 10.1007/s11481-012-9406-8.

322. Sempértegui G.A., et al. Functional status in patients with medically unexplained physical symptoms: Coping styles and their relationship with depression and anxiety // *Journal of health psychology.* 2017. T. 22. №. 13. C. 1743-1754.

323. Sempertegui G.A., Karreman A., van Hout G.C., Bekker M.H. Functional status in patients with medically unexplained physical symptoms: Coping styles and their relationship with depression and anxiety. // *Health Psychol.* 2017; 22(13): 1743-1754.

324. Smeets T. Autonomic and hypothalamic-pituitary-adrenal stress resilience: impact of cardiac vagal tone. // *Biol. Psychol.* 2010. 84, 290–295.

325. Sterrenburg L., Gaszner B., Boerrigter J., Santbergen L., Bramini M., Roubos E.W., et al. Sex-dependent and differential responses to acute restraint stress of corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat paraventricular nucleus, central amygdala, and bed nucleus of the stria terminalis. // *Neurosci Res.* 2012. 90: 179–192.

326. Szijgyarto I.C., King T.J., Ku J., Poitras V.J., Gurd B.J., Pyke K.E. The impact of acute mental stress on brachial artery flow-mediated dilation differs when shear stress is elevated by reactive hyperemia versus handgrip exercise. // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2013. 38, 498–506.

327. Tabatabaei S.N., Girouard H. Nitric oxide and cerebrovascular regulation // *Vitam. horm.* 2014. Vol. 96.P. 347–385.

328. Tarantini S., et al. Pharmacologically-induced neurovascular uncoupling is associated with cognitive impairment in mice. // *Cereb Blood Flow Metab.* 2015. 35: 1871–1881.

329. Terrando, N., Eriksson, L. I., Ryu, J. K., Yang, T., Monaco, C., Feldmann, M., et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. // *Ann. Neurol.* 2011. 70, 986–995.

330. Torres-Platas S.G., Cruceanu C., Chen G.G., Turecki G., Mechawar N. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. // *Brain Behav. Immun.* 2014. 42, 50–59.
331. Valentino R.J., Van Bockstaele E. Endogenous opioids: the downside of opposing stress // *Neurobiology of stress.* 2015. T. 1. C. 23-32.
332. Valtonen M.K., et al. Low-grade inflammation and depressive symptoms as predictors of abdominal obesity // *Scandinavian journal of public health.* 2012. T. 40. №. 7. C. 674-680.
333. Van Dessel N., et al. Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. T. 11.
334. von Rosenberg W., et al. Resolving ambiguities in the LF/HF ratio: LF-HF scatter plots for the categorization of mental and physical stress from HRV // *Frontiers in physiology.* 2017. T. 8. C. 360.
335. Wagner J.A., Tennen H., Finan P.H., White W.B., Burg M.M., Ghuman N. Lifetime history of depression, type 2 diabetes, and endothelial reactivity to acute stress in postmenopausal women. *Int. J. Behav. Med.* 2012. 19, 503–511.
336. Webb H.E., Garten R.S., McMinn D.R., Beckman J.L., Kamimori G.H., Acevedo E.O. Stress hormones and vascular function in firefighters during concurrent challenges. // *Biol. Psychol.* 2011. 87, 152–160.
337. Wohleb E.S. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior // *Frontiers in neuroscience.* 2015. T. 8. C.447.
338. Wohleb E.S., Godbout J.P. Basic aspects of the immunology of neuroinflammation // *Inflammation in psychiatry.* Karger Publishers, 2013. T. 28. C. 1-19.
339. Wohleb E.S., Hanke M.L., Corona A.W., Powell N.D., Stiner L.M., Bailey M.T., et al. β -Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and mi-

croglial reactivity induced by repeated social defeat. // *Neurosci.* 2011. 31. 6277–6288.

340. Wohleb E.S., Powell N.D., Godbout J.P., Sheridan J.F. Stress-induced recruitment of bone marrow-derived monocytes to the brain promotes anxiety-like behavior. // *Neurosci.* 2013. 33. 13820–13833.

341. Yamatsu A. et al. Effect of oral γ -aminobutyric acid (GABA) administration on sleep and its absorption in humans // *Food science and biotechnology.* 2016. T. 25. №. 2. C. 547-551.

342. Yao B. et al. Chronic stress: a critical risk factor for atherosclerosis // *Journal of International Medical Research.* 2019. T. 47. № 4. C. 1429-1440.

343. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis // *Brain, behavior, and immunity.* 2011. T. 25. № 2. C. 181–213.

344. Yoto A. Yamashita Y., Pandharipande T., Maru I., & Kim, M. Oral intake of γ -aminobutyric acid affects mood and activities of central nervous system during stressed condition induced by mental tasks // *Amino Acids.* 2012. T. 43. № 3. C. 1331-1337.

345. Zafar M.U. et al. Anxiety is a better predictor of platelet reactivity in coronary artery disease patients than depression // *European heart journal.* 2010. T. 31. № 13. C. 1573-1582.

346. Zelenay S., Sousa C.R. Adaptive immunity after cell death // *Trends in immunology.* 2013. T. 34. № 7. C. 329–335.

347. Zhou H.L., et al. Values of hemodynamic variation in response to passive leg raising in predicting exercise capacity of heart failure with preserved ejection fraction // *Medicine.* 2016. T. 95. №. 44.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1	
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС	6
1. Проблема профессионального стресса и психосоматических расстройств в современном мире	7
2. Физиологические механизмы соматоформных расстройств	13
2.1. Соматоформные расстройства	13
2.2. Физиологические механизмы соматоформных расстройств	15
3. Виды профессионального стресса	28
3.1. Профессиональный стресс у преподавателей	28
3.1.1. Особенности ПС у преподавателей высшей школы	30
3.1.2. Особенности ПС у воспитателей детских дошкольных учреждений	31
3.1.3. ПС у педагогов средней школы	32
3.1.4. Возможности предупреждения ПС	33
3.2. Профессиональный стресс у врачей	34
3.3. Профессиональный стресс у водителей автотранспорта	37
3.4. Профессиональный стресс у спортсменов	40
3.4.1. Профессиональные риски в организации спортивных мероприятий	40
3.4.2. Профессиональные риски с позиции спортивной медицины	52
Глава 2	
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО СТРЕССА	75
1. Механизмы развития острого и хронического стресса, нейрогуморальная, иммунная реакция, изменения центральной и периферической гемодинамики, транспорта и доставки кислорода, обмена веществ и энергии	75

1.1. Нейрогуморальная и иммунная реакция на острый стресс и хронический стресс, понятие аллостаза	75
1.2. Реакция на стресс центральной и периферической гемодинамики, транспорта и доставки кислорода, обмена веществ и энергии	98
1.3. Стрессассоциированные изменения мозгового кровотока	107
1.4. Гендерные различия реакции на стресс центральной и периферической гемодинамики, вегетативного статуса	108
1.5. Особенности реакции на стресс центральной и периферической гемодинамики, вегетативного статуса у лиц с ожирением	111
2. Стресслимитирующие системы в поддержании гомеостаза, энантиостаза, аллостаза	115

Глава 3

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО СТРЕССА ПУТЕМ АКТИВАЦИИ СТРЕССЛИМИТИРУЮЩИХ СИСТЕМ	129
1. Транскраниальная электростимуляция (ТЭС), как метод активации стресслимитирующих систем	129
1.1. Общие представления о методе ТЭС и его обоснование.....	129
1.2. Трансцеребральный электрофорез серотонина как метод потенцирования эффектов транскраниальной электростимуляции	131
1.3. Практическое применение ТЭС при профессиональном стрессе	133
1.3.1. <i>Объект исследования</i>	133
1.3.2. <i>Методы психофункционального исследования</i>	136
1.3.3. <i>Методы инструментального обследования</i>	137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	147
Основная использованная литература	150

Хадарцев А.А., Токарев А.Р.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

**(механизмы развития, диагностика
и коррекция проявлений)**

Монография