

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТУЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Токарев Алексей Рафаилович

**Аппаратная диагностика и патогенетическое лечение
профессионального стресса**

14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная
физкультура, курортология и физиотерапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Хадарцев Александр Агубечирович

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Профессиональный стресс как проблема современного мира	15
1.2 Патогенез профессионального стресса	16
1.2.1 Взаимосвязь профессионального стресса, психосоматических расстройств и функционального состояния организма	16
1.2.2 Стресс и дистресс как стадии развития профессионального стресса.....	18
1.2.3 Стрессоустойчивость при профессиональном стрессе	26
1.2.4 Участие серотонина в патогенезе профессионального стресса.....	29
1.2.5 Гемодинамика и метаболизм при профессиональном стрессе	33
1.2.6 Гендерные особенности гемодинамики, метаболизма и вегетативной нервной системы при профессиональном стрессе	48
1.2.7 Особенности гемодинамики, метаболизма и вегетативной нервной системы при профессиональном стрессе у лиц с избыточной массой тела.....	51
1.3 Диагностика профессионального стресса.....	53
1.4 Лечение профессионального стресса	59
1.4.1 Возможности транскраниальной электростимуляции в лечении профессионального стресса.....	61
1.4.2 Трансцеребральный электрофорез Серотонина адипината как патогенетический метод лечения профессионального стресса	63
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	66
2.1 Характеристика клинического материала	66
2.2 Дизайн исследования	67
2.3 Методы исследования	69

2.3.1 Диагностика профессионального стресса методом анкетного психологического тестирования	69
2.3.2 Диагностика профессионального стресса аппаратным методом.....	72
2.3.2.1 Оценка гемодинамики, вегетативной нервной системы и функционального состояния организма	72
2.3.2.2 Способ диагностики стрессоустойчивости	76
2.4 Усовершенствование оценки стрессоустойчивости по Международной классификации функционирования с помощью индекса стрессоустойчивости.....	80
2.5 Обоснование патогенетического лечения профессионального стресса с помощью сочетания транскраниальной электростимуляции и трансцеребрального электрофореза Серотонина адипината	81
2.6 Патогенетическое лечение профессионального стресса	86
2.7 Методы статистического анализа.....	88
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	89
3.1 Общая характеристика пациентов.....	89
3.2 Влияние напряженности труда на развитие профессионального стресса	90
3.3 Показатели гемодинамики, вегетативной нервной системы, функционального состояния организма, анкетного психологического тестирования и индекса стрессоустойчивости при профессиональном стрессе.....	95
3.3.1 Сравнительный анализ пациентов группы стресса и группы контроля.....	95
3.3.2 Сравнительный анализ пациентов группы стресса и группы дистресса.....	99
3.4 Транскраниальная электростимуляция и трансцеребральный электрофорез Серотонина адипината в лечении профессионального стресса ..	103

3.4.1 Лечение стресса транскраниальной электростимуляцией и транскраниальной электростимуляцией в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината	104
3.4.2 Лечение дистресса транскраниальной электростимуляцией и транскраниальной электростимуляцией в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината	109
3.5 Клинические примеры	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Профессиональный стресс (ПС) представляет собой большую угрозу здоровью работающего населения. Международная организация труда и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считают, что ущерб от ПС в разных странах составляет от 1% до 3,5% валового внутреннего продукта [186, 131]. ПС ведет к снижению производительности труда в результате ухудшения функционального состояния организма (ФСО) и развития психосоматических заболеваний [52]. Актуальной задачей государственной политики Российской Федерации (РФ) и других стран является изучение влияния стресса на организм, разработка эффективных методов его диагностики, профилактики и лечения с целью снижения общей заболеваемости и смертности [59, 111].

ПС соответствует коду Международной классификации болезней (МКБ): F 43.2 «Расстройства приспособительных реакций», а способность противостоять стрессу есть не что иное, как стрессоустойчивость, что соответствует коду Международной классификации функционирования (МКФ) с доменом d2408 «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная» [200].

Патогенез ПС связан с повышенной продукцией центральных и периферических стрессорных гормонов в ответ на неблагоприятные для работника раздражители, называемые стрессорами. Под воздействием сильных или продолжительно действующих стрессоров может происходить извращенная ответная реакция – дистресс, при которой индуцируется ускоренное и преждевременное изнашивание организма и снижается его способность противостоять стрессорам, что проявляется, прежде всего, симптоматикой дисфункции головного мозга. При этом наблюдается ухудшение мозгового кровотока, чему предшествует эндотелиальная дисфункция, снижение секреции вазодилататоров, участвующих в активации глутаматергических и серотонинергических интернейронов [39]. Эти патологические процессы

способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), метаболических нарушений, неврозов, тревожных состояний и психосоматических расстройств [52].

Обнаружение аутомеханизма стрессоустойчивости, в котором задействованы серотонинергические и опиоидергические факторы [49], инициировало поиск патогенетических методов лечения ПС и, как следствие, появление транскраниальной электростимуляции (ТЭС) [7, 70]. Лечебный эффект ТЭС связан с избирательной активацией собственных защитных (эндорфинергических и серотонинергических) механизмов головного мозга, но монотерапия с помощью ТЭС оказалась малоэффективной, поэтому ее применяют в составе комплексной терапии [36, 37].

Степень разработанности темы исследования. Диагностике и лечению ПС в настоящее время уделяется большое внимание [26, 111]. Однако до сих пор диагностика ПС основывается на анкетном психологическом тестировании, то есть субъективна [16, 32], кроме того, отсутствуют валидизированные оценочные инструменты для диагностики ПС и измерения уровня стрессоустойчивости [45].

Для лечения ПС предложено много методов [51, 46], среди которых отсутствуют патогенетически обоснованные, направленные на восстановление собственных механизмов борьбы со стрессом, называемых стресслимитирующими системами (СЛС).

Был разработан лечебный метод, стимулирующий СЛС с помощью ТЭС [36]. Но монотерапия ТЭС малоэффективна, поэтому ее используют в комплексе с другими методиками при лечении различных заболеваний [7, 13, 37]. Изучено потенцирование антистрессовых эффектов ТЭС с помощью препаратов, увеличивающих количество серотонина в центральной нервной системе (ЦНС), например, антидепрессантов [60]. Однако их использование ограничено из-за наличия побочных эффектов.

Не изучался вопрос применения самого серотонина в лечении ПС. Это, вероятно, связано с тем, что в настоящее время единственной лекарственной формой серотонина является водный раствор Серотонина адипината (СА),

который, как известно, при внутривенном или внутримышечном введении не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и, следовательно, системное применение СА в лечении ПС, скорее всего, окажется бесполезным или малоэффективным [68].

Известно о лечении различных заболеваний с помощью трансцеребрального электрофореза (ТЦЭ) СА, при котором СА в ионной форме проникает через ГЭБ [12, 83]. Но нет данных о применении ТЦЭ СА при лечении ПС. Не существует метода, позволяющего потенцировать слабые лечебные эффекты ТЭС с помощью ТЦЭ каких либо лекарственных препаратов. Кроме того, нет данных об эффективности применения ТЦЭ СА и применении ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА при лечении ПС.

Таким образом, большой научный интерес представляет разработка объективной технологии диагностики ПС и патогенетического лечения с помощью ТЭС и ТЦЭ СА.

Цель исследования: разработать аппаратную технологию диагностики профессионального стресса и его патогенетическое лечение с помощью транскраниальной электростимуляции и трансцеребрального электрофореза Серотонина адипината.

Задачи исследования:

1. Разработать аппаратную технологию диагностики профессионального стресса и показатель, характеризующий стрессоустойчивость индивидуума – индекс стрессоустойчивости – с помощью аппаратно-программного комплекса «Система интегрального мониторинга «Симона 111».

2. Разработать технологию патогенетического лечения профессионального стресса на основе обобщения и анализа новых данных о патогенезе профессионального стресса.

3. Разработать новый физиотерапевтический метод, включающий сочетание транскраниальной электростимуляции и трансцеребрального электрофореза Серотонина адипината.

4. Сравнить эффективность лечения профессионального стресса с помощью монотерапии транскраниальной электростимуляции с сочетанной терапией, включающей транскраниальную электростимуляцию и трансцеребральный электрофорез Серотонина адипината.

Научная новизна результатов исследования:

1. Впервые разработана объективная аппаратная технология диагностики профессионального стресса с помощью диагностического аппаратно-программного комплекса «Система интегрального мониторинга «Симона 111».

2. Впервые для диагностики и контроля лечения профессионального стресса разработан объективный аппаратный показатель, характеризующий стрессоустойчивость индивидуума – индекс стрессоустойчивости.

3. Впервые с помощью индекса стрессоустойчивости валидизирована диагностика стрессоустойчивости по Международной классификации функционирования.

4. Впервые описан патогенез профессионального стресса, раскрывающий связь между силой и продолжительностью стрессоров, функциональным состоянием организма и психосоматическими расстройствами.

5. Уточнена стадийность патогенеза профессионального стресса на основе анализа показателей центральной и периферической гемодинамики, вегетативной нервной системы и интегральных показателей функционального состояния организма.

6. Впервые описаны различия патогенеза профессионального стресса у мужчин и женщин, а также особенности патогенеза у лиц с избыточной массой тела.

7. Впервые патогенетически обосновано и предложено применение трансцеребрального электрофореза Серотонина адипината при лечении профессионального стресса.

8. Впервые разработана технология патогенетического лечения профессионального стресса, включающая транскраниальную электростимуляцию в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината.

9. Впервые изучено влияние транскраниальной электростимуляции и транскраниальной электростимуляции в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината на объективные показатели центральной и периферической гемодинамики, вегетативной нервной системы, интегральные показатели функционального состояния организма, а также субъективные показатели стресса, самочувствия и психосоматических расстройств.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Предложенная аппаратная технология диагностики профессионального стресса с помощью диагностического аппаратно-программного комплекса «Система интегрального мониторинга «Симона 111» в сочетании с разработанным новым показателем – индексом стрессоустойчивости – образуют инструмент для постановки уточненного диагноза профессионального стресса и контроля эффективности его лечения, а также реабилитации по Международной классификации функционирования.

2. Уточненный патогенез профессионального стресса позволяет рассматривать его в качестве предиктора психосоматических расстройств.

3. Выявленная зависимость нарушений показателей гемодинамики от стадии профессионального стресса и описанные особенности патогенеза у мужчин и женщин и лиц с избыточной массой тела позволяют проводить персонифицированную диагностику и лечение профессионального стресса.

4. Предложенная технология патогенетического лечения профессионального стресса с помощью сочетанного применения транскраниальной электростимуляции и трансцеребрального электрофореза Серотонина адипината может использоваться в условиях амбулаторной и стационарной медицинской помощи.

5. Описанное представление о механизме стрессоустойчивости закладывает теоретическую основу для разработки новых методов лечения профессионального стресса.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа выполнена в дизайне сравнительного сплошного простого слепого рандомизированного

клинического исследования в параллельных группах и проспективного когортного исследования в 4 этапа.

На первом этапе было проведено обследование, включающее измерение показателей гемодинамики, функционального состояния организма и вегетативной нервной системы с помощью аппаратно-программного комплекса «Система интегрального мониторинга «Симона 111» у 1063 работников АО «НПО «СПЛАВ» имени А. Н. Ганичева», подверженных профессиональному стрессу, а также у 472 спортсменов разных видов спорта и квалификации и у 1019 стационарных и амбулаторных больных. На основе анализа данных этих обследований разработан показатель индекс стрессоустойчивости.

На втором этапе из 1063 работников АО «НПО «СПЛАВ» имени А. Н. Ганичева» выделено 287 инженерно-технических работника (ИТР). Проведено клиническое обследование и анкетное психологическое тестирование, исключено из исследования 102 человека.

На третьем этапе включенные в исследование 185 пациентов распределены по индексу стрессоустойчивости в соответствии с Международной классификацией функционирования на три группы: пациенты, имеющие стресс, пациенты, имеющие дистресс и пациенты, не имеющие профессионального стресса (группа контроля). Группы стресса и дистресса дополнительно разделены на 2 подгруппы каждая методом стратифицированной рандомизации по принципу гендерно-возрастной схожести в зависимости от проводимого лечения. В одной из подгрупп группы стресса и дистресса проводилась транскраниальная электростимуляция, а в другой подгруппе – транскраниальная электростимуляция в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината. На третьем этапе по критериям исключения из исследования исключено 25 ИТР, таким образом, из 185 ИТР перешли на четвертый этап 160 ИТР.

На четвертом этапе проведено повторное аппаратное обследование и анкетное психологическое тестирование в подгруппах и в группе контроля на фоне напряженного умственного труда и после двухнедельного лечения.

Полученные результаты подвергнуты сравнительному и статистическому анализу.

Положения, выносимые на защиту:

1. Аппаратная диагностика и контроль лечения профессионального стресса могут осуществляться с помощью разработанного объективного показателя – индекса стрессоустойчивости – вычисляемого на основе данных аппаратно-программного комплекса «Система интегрального мониторинга «Симона 111».

2. Уточненные патогенез и стадийность профессионального стресса в сочетании с валидизированным индексом стрессоустойчивости, конкретизируют домен МКФ d2408 «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная», что объективизирует и облегчает диагностику профессионального стресса.

3. При лечении профессионального стресса транскутанное введение Серотонина адипината с помощью трансцеребрального электрофореза способствует потенцированию эффектов транскраниальной электростимуляции.

4. Разработанная патогенетического лечения профессионального стресса с помощью транскраниальной электростимуляции в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината приводит к нормализации активности вегетативной нервной системы, функционального состояния организма и стрессоустойчивости, купированию гемодинамических нарушений, обеспечивая регресс психосоматических жалоб и клинической симптоматики профессионального стресса за счет восстановления нарушенной работы аутомеханизмов стрессоустойчивости.

Степень достоверности. Достоверность материалов диссертации подтверждается данными исследований у 2554 человек, современными методами объективной диагностики и соответствует поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и предложенные рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, подтверждены полученными данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Сбор,

анализ и интерпретация результатов проведены с использованием современных способов обработки информации и статистического анализа.

Апробация результатов. Работа апробирована на двух кафедральных конференциях кафедры «Внутренних болезней» медицинского института ТулГУ (Тула, 2018, 2019). Основные положения диссертации доложены и обсуждены на четырех международных конференциях, на пяти всероссийских конференциях с международным участием и на четырех регионарных конференциях: Междисциплинарная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы врачебной практики» «Толстовская осень», Тула, 2016, 2017, 2018, 2019 2020, Международная заочная научно-практической конференция «Проблемы развития науки, медицины, образования (теория и практика) (Тула, 2016), Научно – практическая междисциплинарной конференции «Реабилитация и профилактика» (Москва, 2016), Конференция с международным участием «научно-методические проблемы нормальной физиологии и медицинской физики», посвященная 80-летию кафедр нормальной физиологии и медицинской физики Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова (Москва, 2017), Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» ГНИЦ профилактической медицины (Москва, 2017, 2018), Международный молодежный научный форум Nexus Medicus»: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «современные подходы к вопросам реабилитации» (Ульяновск, 2018), XIII Международная научная конференция по вопросам состояния и перспективам развития медицины в спорте высших достижений «СпортМед–2018» (Москва, 2018), VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 50-летию кафедры спортивной медицины (Москва, 2019), VII Московская международная научно-практическая конференция молодых ученых «Болезнь и здоровый образ жизни» (Москва, 2018), LXXXI Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2020» (с международным

участием) к 75-летию Победы в Великой отечественной войне (Санкт-Петербург, 2020).

Соответствие паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.03.11 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1, 2, 3 паспорта научной специальности.

Внедрение результатов исследования:

1. Внедрена технология диагностики профессионального стресса с помощью аппаратно-программного комплекса «Система интегрального мониторинга «Симона 111» в здравпункте АО «НПО «СПЛАВ» имени А. Н. Ганичева» и общероссийской общественной организации «Федерация фристайла РФ».

2. Индекс стрессоустойчивости внедрен в программное обеспечение серийно выпускаемого аппаратно-программного комплекса «Система интегрального мониторинга «Симона 111», производимого ООО «ОКУЛЮС 2000», г. Москва.

3. Внедрена технология лечения профессионального стресса с помощью транскраниальной электростимуляции и транскраниальной электростимуляции в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината в здравпункте АО «НПО «СПЛАВ» имени А.Н. Ганичева».

4. Теоретические и практические результаты исследования внедрены в учебный процесс студентов и ординаторов кафедры «Внутренние болезни» и кафедры «Анестезиология и реаниматология» Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет».

Личный вклад автора. Автор разработал дизайн исследования, провел аппаратное обследование и анкетное психологическое тестирование с оценкой критериев включения и не включения в исследование. Автор непосредственно участвовал в изобретении способа лечения профессионального стресса и способа

диагностики стрессоустойчивости, а также в лечении пациентов. Автор самостоятельно сформировал базу данных, проанализировал медицинскую документацию, провел статистическую обработку и обобщил полученные результаты.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 43 научных публикаций, в том числе три публикации, в изданиях, входящих в базу данных Scopus, 19 публикаций в журналах, рецензируемых ВАК, одна монография, одно методическое пособие и три патента на изобретение РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Список литературы включает 98 отечественных и 105 иностранных источников. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 12 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Профессиональный стресс как проблема современного мира

ПС – это болезненное состояние человека, обусловленное его профессиональной деятельностью и возникающее при воздействии на организм эмоционально-отрицательных и вредных условий труда [69]. ПС является предиктором социально-значимых заболеваний [130, 174]. Международная организация труда рассматривает ПС как самую важную угрозу здоровью работников [186].

ПС соответствует коду Международной классификации болезней (МКБ): F 43.2 «Расстройства приспособительных реакций», а стрессоустойчивость – коду МКФ с доменом d2408 «способность справиться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная».

Российская Федерация (РФ) поддерживает инициативу Международной организации труда по охране труда и решение 60-ой сессии Всемирной организации здравоохранения, в которой предложена концепция широкого внедрения новых, а также традиционных форм труда, использующих здоровые сберегающие технологии [26]. Постановлением Правительства РФ в 2018 году утверждена подпрограмма №5 «Безопасный труд» сроком реализации на 2018–2024 годы, целью которой является создание условий для формирования культуры безопасного труда и разработка мер, направленных на сбережение здоровья трудоспособного населения [59].

Американские и европейские рекомендации признают необходимость проведения большой работы по изучению механизмов стресса на организм и выявлению эффективных методов лечения для уменьшения их влияния на заболеваемость и смертность. Американская психологическая ассоциация предоставила доказательства того, что 20% американцев сообщают о чрезвычайном стрессе, а 80% констатируют, что уровень их стресса увеличился за последний год. Около 60% респондентов-американцев отметили, что в течение

пяти лет пытались бороться со стрессом и только 7% сообщили об успешном снижении стресса [111].

Таким образом, ПС широко распространен во всем мире и оказывает значительный экономический ущерб. В настоящее время ведется поиск новых эффективных методов диагностики и лечения.

1.2 Патогенез профессионального стресса

1.2.1 Взаимосвязь профессионального стресса, психосоматических расстройств и функционального состояния организма

Психосоматические расстройства (ПР) – это патологические состояния, при которых у пациента есть жалобы на расстройства внутренних органов, но данные анамнеза болезни, соматического обследования и лабораторных анализов не могут объяснить причину и выраженность этих жалоб. В отличие от симуляции, пациенты с ПР не придумывают жалобы намеренно и, например, даже при наличии явных психических заболеваний, таких как депрессия и неврозы, отвергают психологическую причину своих соматических болезней [20, 162].

В РФ выявляемость ПР ниже, чем в других странах. В нашей стране больные ПР и другими расстройствами нервной системы составляют 0,3% от общей численности населения [51], а в США, например, – 18,1% [141]. ПР ведут к снижению трудоспособности и значительным экономическим потерям [167]. ПР могут приводить к функциональным нарушениям, психологическому стрессу, снижению качества жизни и приверженности к лечению [166].

ПС чаще всего встречается у ИТР, поскольку их труд связан с психическим напряжением, большими информационными нагрузками и принятием ответственных решений в условиях дефицита времени. Это сопровождается напряжением вегетативной нервной системы (ВНС), что может приводить к негативным изменениям психофизиологического состояния, развитию ССЗ, метаболических нарушений, неврозов, тревожных состояний и ПР [52].

Дополнительно ИТР могут испытывать стресс во внерабочее время. Например, исследование «случай-контроль», объединив результаты исследований в 52 странах, установило высокую положительную корреляционную связь между инфарктом миокарда и наличием бытового и социального стресса, а также с большим количеством стрессовых жизненных событий. Значение психосоциального стресса, как фактора риска инфаркта миокарда, находится на одном и том же уровне с традиционными факторами риска ССЗ, таких, как курение, ожирение и диабет [168]. Некоторые исследователи считают, что изучение психологического стресса и его влияния на организм человека является перспективным направлением и будет полезным в профилактике ССЗ [138].

Механизм развития ПР связан с нарушениями нейродинамики в лимбической и диэнцефальной системах [127,189]. Эти системы обеспечивают функциональную активность организма, окраску эмоций и память, интерорецепцию и интерпретацию эмоционального реагирования, включающую активацию коры больших полушарий. По данным многочисленных исследований доказана связь между эмоциями, состоянием функциональных систем организма, работой иммунной системы и хроническими, инфекционными и онкологическими заболеваниями. Одновременно имеют место нарушения в нейроэндокринной системе, обеспечивающей общие адаптационные реакции [176]. Патологическая активация диэнцефальных и гипоталамических структур ведет к нарушениям интерорецепции, вегетативной и эндокринной регуляции с развитием ПС [31].

Известно, что ПС характеризуется ухудшением ФСО [149]. ФСО представляет собой «интегральную характеристику состояния здоровья, отражающую уровень жизнедеятельности, функциональные резервы и адаптационные возможности, которые могут быть израсходованы во время психического или физического стресса» [1, 4]. Деятельность лиц, занятых напряженным умственным трудом с высоким уровнем ответственности, осуществляется в условиях воздействия мощных психологических стрессоров, что неизбежно ведет к снижению функциональных резервов организма, к развитию утомления и, как следствие, – к различным заболеваниям [149].

1.2.2 Стресс и дистресс как стадии развития профессионального стресса

В ответ на воздействие на организм любых стрессоров стимулируется ВНС, состоящая из симпатического отдела ВНС (СНС) и парасимпатического отдела ВНС (ПНС). СНС и ПНС регулируют работу внутренних органов через нейрогуморальные механизмы и служат активаторами стресс-реакции. Интерпретация стрессора, как угрожающего организму, происходит в лимбической системе и неокортексе в виде нервного импульса, который в зависимости от симпатической или парасимпатической активации организма следует к заднему или к переднему отделам гипоталамуса. От задних (симпатических) областей гипоталамуса нервный импульс следует через грудной и поясничные отделы спинного мозга и, пройдя цепочку симпатических ганглиев, с помощью норадреналина управляет функциональной активностью органов. Парасимпатические пути от передних областей гипоталамуса спускаются через отделы спинного мозга к органам-мишеням, и с помощью ацетилхолина управляют этими органами. При воздействии стрессоров активирующее влияние ВНС на органы-мишени проявляется быстро и также быстро затухает. Данное положение подтверждается лимитом СНС и ПНС по высвобождению нейротрансмиттеров при длительном и сильном воздействии стрессоров. Поэтому активируется ось «борьбы и бегства» (по Г. Селье), поддерживающая состояние мобилизации организма при стресс-реакции [49]. В ответ на эту психофизиологическую реакцию происходит увеличение метаболизма глюкозы, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и мышечной сократимости. Физиологический смысл стресс-реакции заключается в мобилизации ресурсов для ответа на стрессор [198]. Данные нейроэндокринные механизмы, включающие активацию ВНС и мобилизацию резервов организма, приводят в состояние готовности нервно-мышечную систему. Мобилизация резервов организма осуществляется благодаря сбалансированной работе четырех составляющих: адрено-кортикальной, соматотропной, тиреотропной и гонадотропной [49].

Адрено-кортикальная составляющая заключается в воздействии стрессора через гипоталамус на кору надпочечников, в которой дополнительно продуцируются минералокортикоиды и глюкокортикоиды. Повышенная концентрация данных гормонов приводит к развитию водно-электролитных и гемодинамических нарушений.

Соматотропная составляющая заключается в воздействии стрессора через гипоталамус на аденогипофиз, который выделяет соматотропин. При воздействии стрессоров соматотропин, стимулируя выделение минералокортикоидов, повышает резистентность тканей к инсулину, ускоряет липолиз, используя жиры и углеводы в качестве энергетического материала для борьбы со стрессором.

Тиреотропная составляющая заключается в воздействии стрессора через гипоталамус на щитовидную железу, которая выделяет в кровоток тироксин и трийодтиронин. Активация тиреотропной составляющей ведет к ускорению метаболизма, повышению чувствительности тканей к катехоламинам и, как следствие, к увеличению ЧСС и сократимости миокарда, а также к повышению сосудистого тонуса и увеличению артериального давления (АД) [29].

Гонадотропная составляющая заключается в сдерживании активности адрено-кортикальной, соматотропной и тиреотропной составляющих с выделением фертильных факторов: $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности, трофобластического $\beta 1$ -гликопротеина и других. При слабой функции гонадотропной составляющей реакция организма на стресс становится избыточной, что может привести к гибели организма. Известно о функции фертильных факторов в качестве синтоксенов на уровне гипоталамических структур, тормозящих развитие стресса, вплоть до прекращения стресс-реакции [90].

Ганс Селье – основоположник концепции «Общий адаптационный синдром» – раскрывает роль упомянутых выше составляющих.

Стрессорами, по Селье, называются экзогенные и эндогенные раздражители, способные вызвать стресс-реакцию. Различные по природе стрессоры приводят к однотипной реакции организма [25].

Все стрессоры приводят к характерным морфологическим изменениям, получившим в научной литературе название «триада Селье». Эти изменения проявляются гипертрофией коры надпочечников, инволюцией тимуса, селезенки, лимфатических узлов и других лимфатических структур, а также возникновением стрессовых язв в желудке и 12-перстной кишке [49]. При воздействии стрессоров установлены три фазы развития общего адаптационного синдрома:

– 1-я фаза – «реакция тревоги» – включает активацию кататоксических программ адаптации (КПА), направленных на отторжение стрессора;

– 2-я фаза – «фаза сопротивления» – активировывает синтоксические программы адаптации (СПА), направленные на поддержание сосуществования организма со стрессором;

– 3-я фаза – «фаза истощения» – наблюдается при большой мощности стрессора и проявляется повторной активацией КПА, приводящих к разрушению организма [91].

По концепции Г. Селье под собственно понятием «стресс» подразумевается только его 1-я фаза – реакция тревоги. Она характерна для короткого по продолжительности воздействия стрессора (острого стресса) и умеренного по силе стрессора. А продолжительное воздействие умеренного по силе стрессора (хронический стресс) или короткое воздействие стрессора большой силы приведет к развитию так называемого дистресса, характерного для 2-ой фазы – фазы сопротивления, а также для 3-ей фазы – фазы истощения. При этом сила и продолжительность воздействия стрессора, при которой организм переходит от стресса к дистрессу, индивидуальна. Эта индивидуальность обусловлена величиной адаптационных резервов индивида.

СПА и КПА поддерживают гомеостаз. Имеется подтверждение существования этих двух программ адаптации, что помогает определить возможные пути использования этих механизмов в оздоровительных и лечебных целях [23].

КПА и СПА через систему нейротрансмиттеров ВНС (ацетилхолин, серотонин и другие) осуществляют регуляцию жизнедеятельности организма при

участии эндокринной системы. КПА и СПА активируются в зависимости от силы стрессора и реактивности центральной нервной системы (ЦНС). Центральные механизмы регуляции осуществляются взаимодействием ГАМК-допаминергической системы через серотонинергические и опиоидергические механизмы [89].

1-я фаза – «реакция тревоги» приводит к активации КПА, сопровождающихся выработкой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС) адренкортикотропного гормона, стимулирующего кору надпочечников к синтезу норадреналина, адреналина и глюкокортикоидов. Повышение концентрации данных гормонов приводит к катаболизму с активацией иммунной системы и депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов [94]. При длительном воздействии стрессоров 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 синтоксенов, вырабатываемых в репродуктивных органах, и называемых фертильными факторами. 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 и тормозящих развитие беременности. Это можно объяснить, тем, что организм выполняет две важные функции: функцию выживания, поддерживаемую КПА, и функцию репродукции, поддерживаемую СПА, взаимодействующих как антагонисты [75].

Синтоксинами являются ацетилхолин, $\alpha 2$ -микроглобулин фертильности, трофобластический $\beta 1$ -гликопротеид, плацентарный лактоген человека, фитоэкистерон, а кататоксинами – норадреналин, плацентарный $\alpha 1$ -микроглобулин, гидрокортизон и эстрон [93]. Вышеупомянутые механизмы адаптации формируются на уровне микроциркуляторного сосудистого русла [41].

Кроме кататоксинов, ГГНС через аденокортикотропный гормон стимулирует активацию и СПА, увеличивая синтез дегидроэпиандростерона (ДГЭА) надпочечниками. Образующийся из ДГЭА андростендион является ключевым предшественником в синтезе тестостерона [61]. ДГЭА играет важную 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 и иммунной системы, а также его метаболические эффекты. Известно, что ДГЭА предотвращает развитие психологической дезадаптации и стресс-индуцируемых заболеваний [28].

Повышение концентрации катехоламинов в ответ на стресс активирует иммунную систему, стимулируя выброс моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов [151]. Адреналин и кортизол стимулируют миграцию моноцитов и лимфоцитов в ткани и органы [60], а нейтрофилы остаются в системном кровотоке [66] и при повторяющемся стрессе их число продолжает нарастать [117]. Другим важным элементом КПА является активация периферических органов и иммунной системы через нейрогуморальные сигналы [60].

При стрессе активности ГГНС достаточно для адаптации, а при дистрессе этого же уровня активности недостаточно для адаптации, поскольку организму необходимо поддерживать не только метаболизм на высоком уровне, но и энантиостаз и аллостаз. Энантиостаз это способность организма сохранять свои функции в изменившихся условиях среды, а аллостаз это состояние готовности организма к стрессу.

Понятие аллостаз введено Стерлингом и Эйером в 1988 г. для объяснения ответных физиологических реакций на стресс [123]. При дословном переводе «стаз» означает оставаться стабильным, а «алло» – во время перемен. Аллостаз является активным регуляторным процессом, который постоянно оценивает физиологические потребности и адаптируется к ним. Понятие аллостаза очень схоже с концепцией гомеостаза, однако, аллостаз отличается более гибким процессом адаптации к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды. При гомеостазе механизм обратной связи направлен на поддержание постоянства

внутренней среды организма. Аллостаз же обеспечивает приспособление организма к изменяющейся его внутренней среде, адаптируясь к различным вредным факторам. Аллостаз поддерживается нейроэндокринной и иммунной регуляцией, обеспечивающей формирование иного «гомеостаза» и освоение новых механизмов адаптации и поведения [88].

При воздействии сильного и длительного стрессора наступает преждевременное изнашивание организма в результате избыточной его реакции на стрессоры. Такое состояние называется аллостатическая перегрузка, при которой адаптивные процессы работают некорректно даже при прекращении воздействия стрессора. Это приводит к нарушению регуляции ряда основных физиологических систем, включая ГГНС, СНС и иммунную систему [121].

Концепция аллостаза и аллостатической перегрузки объясняет стрессассоциированные механизмы развития ССЗ, связанных с дисфункцией ВНС, а также нейроэндокринной и иммунной систем [123]. Известно, что хронический стресс (дистресс) нарушает функциональную активность головного мозга и может привести к психологической дисфункции, например, депрессии, а также может вызвать физиологическую дисфункцию в виде артериальной гипертензии (АГ), ухудшения толерантности к глюкозе и синдрома хронической усталости. Механизм влияния дистресса на ЦНС объясним с концепции аллостаза [156]. ЦНС воспринимает стрессоры и реагирует на них поведенческими и физиологическими реакциями. Ответ ЦНС зависит не столько от стрессоров самих по себе, сколько от их интерпретации в ЦНС. На восприятие стрессора в ЦНС влияют индивидуальные особенности субъекта: темперамент, генетическая предрасположенность и наличие стрессора в прошлом (опыт стрессора) [171].

Воспринимаемый стрессор инициирует физиологические и поведенческие реакции человека. Физиологические реакции приводят к повышению метаболизма и к аллостазу в различных системах, включая СНС, надпочечниковую медуллярную систему, ГГНС, сердечно-сосудистую систему (ССС), нервную, эндокринную и иммунную системы [89]. Дистресс со временем вызывает аллостатическую перегрузку, приводящую к различным заболеваниям [199]. Так,

при дистрессе усиливаются катаболические процессы, происходит угнетение когнитивных функций и иммунного статуса на фоне стойкого повышения уровня кортизола. У пациентов с депрессией повышенный уровень кортизола обусловлен аллостазом, наблюдаемым даже в период ремиссии, а также снижением выработки кортизола в ответ на повторное воздействие стрессора, что также связывают с состоянием аллостаза [28].

Известно, что воздействие стрессоров приводит к сокращению размеров и снижению общего количества клеток гиппокампа. Обнаружено, что уровень кортизола находится в обратной корреляции с размером гиппокампа. Эти данные объясняются угнетением нейрогенеза, то есть снижением деления и усилением апоптоза нейронов головного мозга. При различных психических заболеваниях, включая шизофрению и тяжелую депрессию, было обнаружено уменьшение размеров гиппокампа. Тем не менее, это сокращение количества нейронов является обратимым. Выявлено, что воздействие тяжелого или продолжительного стрессора (дистресс) может ухудшить обучение и нейрогенез, а легкое и непродолжительное воздействие стрессора может ускорить нейрогенез. Таким образом, терапевтические методики, направленные на улучшение нейрогенеза, могут быть использованы для лечения ПС [143].

Реакция ССС при стрессе является показательной моделью аллостатической перегрузки и аллостаза, но концепция аллостаза не ограничивается изменениями ССС, а затрагивает также ЦНС и организм в целом. Системная адаптивная реакция на стрессоры, включающая нейрогуморальную и иммунную реакции, характеризуется повышением кататоксинов в крови (катехоламинов, глюкокортикоидов и цитокинов). Длительное и высокое содержание кататоксинов приводит к аллостатической перегрузке в виде повреждения тканей и резистентности рецепторов. Это объясняет развитие хронических заболеваний при воздействии стрессоров [142].

Таким образом, из концепции аллостаза и аллостатической перегрузки следует, что стресс вызывает перегрузку многочисленных биологических систем, включая органы и ткани, а дистресс приводит к накопительному

физиологическому износу, уровень которого можно диагностировать с помощью биомаркеров.

При хроническом воздействии стрессора, то есть дистрессе, происходит развитие стероидорезистентности нейронов гипофиза и гипоталамуса за счет снижения чувствительности глюкокортикоидных рецепторов. Стероидорезистентность обусловлена длительной гиперкортизолемией. Следствием длительной гиперкортизолемии и стероидорезистентности является хроническая нейровоспалительная реакция в головном мозге [132]. Хроническая активация ГГНС приводит к нечувствительности клеток коры надпочечников к кортикотропин-рилизинг-фактору и адренкортикотропному гормону. Таким образом, механизм обратной связи между гипоталамусом, гипофизом и надпочечниками нарушается, что ведет к неконтролируемой продукции гормонов ГГНС. В свою очередь дисфункция ГГНС приводит к снижению выработки ДГЭА, обладающего противокортизольным эффектом. Нейрогуморальные изменения при старении и дистрессе схожи: наблюдается гиперкортизолемия, стероидорезистентность и снижение содержания ДГЭА [61]. Данный гормональный статус, приводит к иммунологическим нарушениям в виде усиленного иммунного ответа [112, 190].

Дистресс приводит к активации иммунных клеток головного мозга (микроглии), участвующих в развитии воспалительной реакции эндотелия головного мозга [172]. Кроме воспаления эндотелия при дистрессе наблюдается и активация свертывающей системы, играющей важную роль в атеросклеротическом повреждении сосудов и развитии ССЗ [104, 202]. Дистресс вызывает гиперкоагуляцию крови, вызванную активацией ГГНС и снижением активности ПНС [103].

Таким образом, приспособление организма к кратковременному стрессору или стрессору, умеренному по силе, то есть собственно стрессу, осуществляется с помощью механизмов КПА и СПА. КПА заключаются в повышении адренкортикотропного гормона и кортизола, а СПА заключаются в повышении ДГЭА и фертильных факторов. Баланс иммунной системы поддерживается с

помощью ДГЭА. Продолжительное воздействие стрессора или воздействие стрессора большой силы, то есть дистресс, отличается от стресса тем, что на фоне истощения резервов адаптации развивается стероидрезистентность, гиперкортизолемиа, повышение содержания адренкортикотропного гормона и снижение ДГЭА (гормона-антагониста кортизола). Данные гормональные изменения способствуют развитию нарушений иммунной и серотонинергической систем, эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции и, как следствие, появлению различных заболеваний. Нарушение баланса между провоспалительными и воспалительными факторами в головном мозге вызывает активацию иммунных клеток головного мозга (микроглии), приводящую к снижению концентрации серотонина, развитию эндотелиальной дисфункции и атеросклероза сосудов головного мозга, которые проявляют себя когнитивными нарушениями, неврозами, ПР, депрессией.

Описанные механизмы стресса и дистресса могут послужить научной основой для разработки технологий их диагностики и лечения.

1.2.3 Стрессоустойчивость при профессиональном стрессе

Как было сказано ранее, Г. Селье описал стресс и дистресс как общий адаптационный синдром, развивающийся вследствие воздействия на человека неблагоприятных факторов окружающей среды, и дал определение стрессу: «неспецифический ответ организма на любое предъявленное ему требование» [49]. Из определения Г. Селье следует, что под стрессоустойчивостью подразумевают способность организма противостоять воздействию стрессоров без развития неблагоприятных последствий для организма.

Психологами описано понятие стрессоустойчивости как умение преодолевать трудности, подавлять свои эмоции, проявляя выдержку и такт. Стрессоустойчивость определяется совокупностью личностных качеств, позволяющих человеку переносить значительные интеллектуальные, волевые и эмоциональные нагрузки, обусловленные особенностями профессиональной

деятельности, без особых вредных последствий для деятельности, окружающих и своего здоровья [16].

В данном определении не затронут физиологический аспект. Невозможно переоценить роль ССС и дыхательной системы в поддержании стрессоустойчивости, ведь только сбалансированная работа этих систем может обеспечить нормальное функционирование ЦНС.

По мнению психологов, стрессоустойчивость является интегративным состоянием организма, в котором между психическим и физиологическим компонентами существует причинно-следственная связь, благодаря которой организм реагирует на действие стрессора как единое целое [76].

Стрессоустойчивость реализуется посредством работы механизмов физиологической адаптации [71]. Механизм физиологической адаптации заключается в усилении тонуса СНС, изменяющей функциональную активность ССС, которая обеспечивает мобилизацию энергетических ресурсов. Физиологическая адаптация адекватна только в условиях умеренного по силе и короткого по продолжительности стрессора, то есть при стрессе. Однако, при сильном или продолжительном стрессе, то есть при дистрессе, в результате длительной и интенсивной мобилизации энергетических ресурсов организма и истощения его функциональных резервов, в том числе и резервов ССС, падает активность физиологической адаптации, и как следствие, снижается энергогенез. Состояние организма человека, при котором снижена активность физиологической адаптации, характеризуется неудовлетворительным ФСО, развитием утомления, снижением работоспособности и появлением разнообразной патологии [29].

Из выше сказанного следует, что стрессоустойчивость – это способность индивидуума противостоять воздействию эндогенных и экзогенных стрессоров без развития функциональных и органических изменений в организме.

Стрессоустойчивость зависит не только от функциональных резервов организма, которые могут расходоваться на физиологическую адаптацию, но

и от состояния ГГНС: ее исходной активности, и возможности активации при стрессе. Стрессоустойчивость определяется степенью взаимодействия ГГНС со СЛС, а состояние СЛС обусловлено генетическими особенностями индивида и способностью их совершенствования под воздействием стрессоров.

СЛС активируются в ответ на воздействие стрессора. Выделяют центральные и периферические СЛС организма. К центральным СЛС относят ГАМК-ергическую, опиоидергическую и серотонинергическую системы [90].

ГАМК-ергическая система обладает функцией, ограничивающей стрессовую реакцию и предупреждающей стрессорные повреждения при действии неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды. При активации ГАМК-эргической системы запускаются СПА, снижающие активность СНС, повышающие активность холинергических, антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуносупрессии [115].

Активация опиоидергической системы происходит через усиление синтеза и освобождения эндогенных опиоидных нейропептидов, среди которых наибольшее физиологическое значение имеет β -эндорфин. Многочисленными исследованиями доказана антистрессорная функция эндогенных опиоидов, снижающих чрезмерную активность СНС. При стрессе увеличивается их высвобождение, а их дефицит приводит к дистрессу [106, 114, 135]. Эти нейропептиды обладают выраженным седативным действием, повышают порог чувствительности болевых раздражителей, подавляют продукцию гипофизарных стрессовых гормонов и ограничивают чрезмерную активность СНС, предупреждая тем самым опосредованные катехоламинами повреждения в организме. Ограничение эффектов СНС осуществляется также путем ее угнетения через опиатные рецепторы посредством процесса высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний. Таким образом, дисфункция опиоидергической системы, наблюдаемая при дистрессе, может привести к стрессасоциированной патологии [193].

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 система снижает выработку катехоламинов и рассматривается как одно из главных звеньев эндогенной болеутоляющей системы [105].

1.2.4 Участие серотонина в патогенезе профессионального стресса

У человека 90 % серотонина содержится в энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и откладывается в запасяющие гранулы этих клеток. Из энтерохромаффинных клеток желудка и кишечника большая часть серотонина адсорбируется тромбоцитами и поступает в кровеносное русло. Остальной серотонин содержится в ЦНС. Серотонин в ЦНС транспортируется не тромбоцитами, а различными эндогенными и/или экзогенными веществами, содержащимися в спинномозговой жидкости [68].

Серотонин относится к моноаминам, как и норадреналин, дофамин и гистамин. Моноамины поддерживают гомеостаз, а серотонин выполняет функции нейротрансмиттера и тканевого гормона, участвуя в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма в норме и при патологии [55].

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

Запасы серотонина и рецепторы серотонина, находящиеся вне ЦНС, названы большим серотониновым циклом (БСЦ), а серотонин, синтезируемый в

ЦНС, и серотониновые рецепторы в ЦНС названы малым серотониновым циклом (МСЦ).

Серотонин МСЦ участвует в регуляции микроциркуляции головного мозга и периферических тканей за счет прямого воздействия на гладкую мускулатуру сосудов [164]. При взаимодействии серотонина с серотонинреактивными структурами гладких мышц происходит их сокращение. Серотонин адсорбируется тромбоцитами, обеспечивающими его сохранность и транспорт [17].

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» серотонина, который реагирует с серотонинреактивными структурами гладкомышечных элементов стенки капилляра и происходит сокращение гладкомышечных элементов – спазм капилляра. Такая пульсация капилляров обеспечивает функционирование микроциркуляторного русла, восстановление нарушенных обменных процессов в тканях и купирует гипоксию клеток. После выделения серотонина тромбоциты вновь адсорбируют серотонин из энтерохромафинных клеток ЖКТ и уже с новой порцией серотонина перфузируются через микроциркуляторное русло [17]. Приток и отток крови в тканях зависит от системного и органного кровотока и регулируется сосудистой системой, функция которой зависит от функции всей гладкой мускулатуры. Благодаря эндогенной внутренней активности миоцитов (сокращение–расслабление–сокращение) в организме поддерживается нормальный обмен веществ между кровью и тканями. Без нормальной двигательной активности гладкой мускулатуры организм существовать не может [69].

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

серотонина 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 [69].

Стрессоры приводят к образованию эндотоксинов, нарушающих взаимодействие серотонина с серотониновыми рецепторами, то есть к развитию относительной серотониновой недостаточности. Относительная серотониновая недостаточность приводит к нарушению эндогенной вазомоторики, ухудшающей микроциркуляцию, возникновению локальной и регионарной гипоксии и, как следствие, к ухудшению обмена веществ. Эти данные позволили сформулировать ученым новую концепцию стресса, при которой, у человека и животных стресс возникает в результате нарушения оптимального преобразования энергии в организме при воздействии на него различных факторов (стрессоров), ведущих к появлению транзиторных изменений микроциркуляции и развитию тканевой гипоксии в различных органах, с временным снижением их функции и последующей активацией в них эндогенных адаптационных процессов, самостоятельным восстановлением микроциркуляции, нормального тканевого обмена и функции.

Обнаружено что при стрессе повышается активность серотонинергических нейронов, что увеличивает потребление серотонина и приводит к развитию относительной серотониновой недостаточности. Одновременно с этим компенсаторно растёт уровень триптофана в ЦНС, являющегося предшественником серотонина в ЦНС [109]. А при дистрессе кроме увеличения потребления серотонина развивается нейровоспаление и системная воспалительная реакция, при которой цитокины, минуя ГЭБ, нарушают метаболизм триптофана, снижая его уровень [165]. То есть при дистрессе, кроме относительной развивается и абсолютная серотониновая недостаточность в ЦНС.

Доказана иммунокорректирующая роль серотонинергической системы в ЦНС [44, 98].

Многочисленные исследования, анализирующие воздействие различных стрессоров на нейротрофические процессы в ЦНС, показали нормализующее

действие серотонина на репаративные процессы в ЦНС и, как следствие, улучшение психовегетативного статуса и регресс неврологического и когнитивного дефицита [48,65].

Короткое и продолжительное воздействие стрессоров снижает выброс, обратный захват и уровень внеклеточного серотонина, количество серотониновых рецепторов в отделах ЦНС, ответственных за регуляцию мозгового кровотока и формирование страха и тревоги. При дистрессе ответная реакция сопровождается нарушением поведенческих адаптационных механизмов с возможным развитием тревожных психических состояний и депрессии [69].

Известно о синергизме и взаимном потенцировании стресслимитирующих эффектов опиоидергической и серотонинергической систем [35].

Участие в стресс-реакции принимают также периферические СЛС: антиоксидантная система, система простагландинов и система NO [81].

Выше описанные нарушения СЛС при воздействии стрессоров разной интенсивности приводят к нарушениям центральной и периферической гемодинамики, в том числе к нарушениям гемодинамики головного мозга, обладающей своими особенностями при стрессе и дистрессе [39]. При стрессе в некоторых областях головного мозга выявлена повышенная активность нейронов и увеличенный кровоток [163], а при дистрессе, вместе с повышенной активностью нейронов, наблюдается снижение кровотока в тех же областях головного мозга [21, 146]. Такие нейрососудистые реакции приводят к когнитивной дисфункции и депрессии [102, 119, 120, 187].

Выше упомянутые изменения гемодинамики головного мозга при воздействии стрессоров обуславливают клиническую симптоматику психоэмоционального стресса и высокие риски развития цереброкардиальных катастроф [138].

Таким образом, стрессоустойчивость – это способность индивидуума противостоять воздействию эндогенных и экзогенных стрессоров без развития функциональных и органических изменений в организме. Стрессоустойчивость поддерживается серотонинергической и

опиоидергической системами, входящими в структуру СЛС, а также работой механизмов адаптации, реализующихся через взаимодействие ССС и ВНС. При стрессе сбалансированная работа ССС, ВНС и СЛС предупреждает развитие тканевой гипоксии, а при дистрессе, развивающемся в результате истощения резервов этих трех систем, наблюдается тканевая гипоксия, прежде всего, головного мозга, а также других органов, приводящая к полиорганной дисфункции, а впоследствии – и к полиорганной недостаточности. Данные представления о механизме стрессоустойчивости закладывают теоретическую основу для разработки новых методик, направленных на профилактику и лечение ПС.

1.2.5 Гемодинамика и метаболизм при профессиональном стрессе

Стресс является универсальным механизмом адаптации организма к экзогенным и эндогенным стрессорам. Воздействие стрессоров ведет к активации СНС совместно с ГГНС, что приводит к запуску КПА, активирующих катаболические процессы. Гармоничное взаимодействие ВНС и ССС обеспечивает оптимальный метаболизм. Поэтому диагностика стресса и дистресса невозможна без оценки состояния ССС.

ССС выполняет пять важных функций:

1. Доставка кислорода ко всем органам и тканям.
2. Насыщение крови кислородом и вывод из тканей углекислого газа.
3. Теплообмен между тканями, органами и кожей.
4. Доставка энергетических и пластических веществ ко всем органам и тканям и отвод от них продуктов обмена.
5. Транспорт гормонов, медиаторов и иммунных веществ.

Воздействие стрессоров накладывает повышенные требования ко всем этим функциям [203].

Поскольку аэробный метаболизм у человека является ведущим, то дефицит кислорода в тканях и органах ведет к угасанию их функций (тканевая и органная

дисфункция) и гибели клеток (тканевая и органная недостаточность). В спокойном состоянии или во время сна обмен веществ минимальный, а при воздействии стрессоров – максимальный. Вся остальная жизнь протекает в этих границах обмена веществ [152].

Одним из показателей, отражающим аэробный метаболизм, является показатель потребления кислорода (VO_2), вычисляемый по формуле [33]:

$$VO_2 = \text{МОК} \times \text{АВР-}O_2 \times 10, \text{ мл/мин}, \quad (1)$$

где

МОК – минутный объем крови, л/мин,

АВР- O_2 – артерио-венозная разница по кислороду, $\text{мл}O_2/100 \text{ мл}$.

Из формулы (1) следует, что для вычисления VO_2 требуются данные о содержании кислорода в артериальной и смешанной венозной крови, которые можно получить только инвазивно, что в амбулаторных условиях затруднительно.

В спортивной медицине для определения функциональных возможностей ССС и дыхательной системы измеряют максимальное потребление кислорода (МПК), мл/кг/мин , во время максимальной физической нагрузки. Такое нагрузочное тестирование неприменимо при диагностике ПС, потому что проводится только у физически здоровых людей, имеет ограничение по возрасту (15-45 лет), само по себе является стрессором, так как требует физических усилий пациента и противопоказано при заболеваниях и травмах. Кроме того, измерение МПК требует громоздкого оборудования, занимает продолжительное время, и необъективно, так как зависит от усилий самого обследуемого [152].

Из формулы (1) следует, что для вычисления VO_2 необходимы данные о минутном объеме крови (МОК), л/мин, вычисляемый по формуле:

$$\text{МОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС} \times 10^{-3}, \text{ л/мин}, \quad (2),$$

где

МОК – минутный объем крови, л/мин,

ЧСС – частота сердечных сокращений, 1/мин,

УО – ударный объем, мл/уд.

МОК при прочих равных условиях является главным фактором, определяющим МПК, как у спортсменов, так и у не спортсменов [2]. Способность организма быстро и адекватно приспособлять (увеличивать и снижать) МОК к уровню обмена веществ (потребностям тканей в кислороде) определяет качество и продолжительность жизни.

Наиважнейшая функция ССС – транспорт кислорода. Правильная работа ССС способна обеспечивать адекватный транспорт кислорода ко всем органам при любом состоянии метаболизма. Адекватный МОК соответствует адекватному доставке кислорода, а оптимальное снабжение всех тканей и органов кислородом эквивалентно здоровью ССС.

Показатель доставки кислорода (DO_2), мл/мин, прямо пропорционален МОК и вычисляется по формуле:

$$DO_2 = \text{МОК} \times (1,355 \times \text{Hb} / 10 \times \text{SpO}_2 / 100 + \text{PaO}_2 \times 0,0031) \times 10, \text{ мл/мин}, \quad (3),$$

где

DO_2 – доставка кислорода, мл/мин,

МОК – минутный объем крови, л/мин,

Hb – содержание гемоглобина в крови, г/л,

SpO_2 – сатурация артериальной крови, %,

PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.,

1,355 – константа Гюфнера, которая показывает, количество кислорода связываемого 1 г гемоглобина, мл/г,

0,0031 – коэффициент растворимости кислорода в плазме крови при стандартных условиях, $\text{ммоль} \times \text{л} \times 10^{-1} \times \text{кПа}^{-1}$.

У амбулаторных пациентов с нормально функционирующими легкими и без кровотечения гемоглобин, сатурация артериальной крови и парциальное давление кислорода в артериальной крови не претерпевают быстрых изменений и могут считаться стабильными в течение длительного периода времени. МОК в этой ситуации оказывается единственным динамично изменяющимся показателем, определяющим DO_2 . В этих условиях именно нормальный МОК обеспечивает нормальный показатель DO_2 [4].

Из формулы (2) следует, что изменение МОК может происходить как за счет изменения ударного объема (УО), так и за счет изменения ЧСС. МОК индивидуума зависит от его веса и роста. Milnor обнаружил, что у всех нормально развитых здоровых среднего веса взрослых млекопитающих в спокойном состоянии в положении на спине МОК находится в прямой пропорции к их массе тела и округленно составляет 100 мл в минуту на 1 кг массы тела [161]. Вывод из этого один: МОК может объективно отражать состояние гемодинамики, если его проиндексировать каким-нибудь параметром, отражающим массу и рост человека. Индексирование МОК площадью поверхности тела (ППТ) стало всемирно признанным клиническим стандартом, поскольку в расчетах учитываются вариации массы и роста тела конкретного субъекта. Поэтому принято индексировать показатели гемодинамики с помощью ППТ, при расчете которой учитывают рост, вес и пол индивидуума. Поделив МОК на ППТ, получим индивидуализированный показатель гемодинамики – сердечный индекс (СИ) [158].

Считается, что оптимальный уровень СИ обеспечивает доставку к тканям достаточного количества кислорода, а также энергетических, пластических, иммунных и других субстанций. На самом деле это не так. СИ отражает только объём крови, участвующий в кровоснабжении тканей, но не характеризует кислородотранспортную функцию крови [4].

Существует много методов измерения СИ, которые можно классифицировать по признаку их инвазивности:

1. Инвазивные методы (катетеризация лёгочной артерии),
2. Малоинвазивные методы (транспульмональная термодиллюция, разбавление лития, анализ пульсовой волны в лучевой артерии, внутривещеводный ультразвуковой Допплер и др.).
3. Неинвазивные методы (чрезкожный ультразвук, Допплер, биоимпеданс и др.).

При проведении исследований в амбулаторных условиях измерение СИ целесообразно проводить неинвазивными методами. Такими методами является ультразвуковая и импедансная кардиография.

Ультразвуковая кардиография (эхокардиография) характеризуется тем, что с помощью ультразвука, например, можно дискретно измерить объём или площадь сечения левого желудочка за 1-3 сердечных цикла, а затем вычислить УО и фракцию выброса левого желудочка (ФВ), %. Эхокардиографы измеряют малое количество показателей гемодинамики и требуют экспертной оценки, а также не имеют сертификата измерительного оборудования [118]. Поэтому эхокардиография не применяется для объективного измерения показателей гемодинамики.

Импедансная кардиография (реокардиография) позволяет измерять большое количество показателей гемодинамики, технически не сложна, не требует стерильных условий и длительной подготовки к исследованию. В настоящее время среди всех реокардиографических приборов наиболее подходящим для изучения гемодинамики является аппаратно-программный комплекс «Система интегрального мониторинга «Симона 111» (АПК Симона) (Регистрационное удостоверение ФСР 2008/03787 от 22 августа 2018 г.). АПК Симона проводит одновременное измерение большого количества показателей гемодинамики, функции дыхания, активности ВНС, температуры тела, а также их интегральный анализ с учетом индивидуальной гендерно-возрастной и роста-весовой нормы. Такое исследование позволяет получить целостное представление о состоянии организма. Поэтому далее при описании гемодинамики при стрессе и дистрессе использованы только реокардиографические и другие показатели АПК Симона.

С каждым сокращением сердца ССС пребывает в новом гемодинамическом статусе. Поэтому минимальной единицей кровотока более правильно считать не МОК и не СИ, а ударный индекс (УИ), мл/уд./м² [5].

Изменения УИ происходят за счет взаимодействия трех гемодинамических модуляторов (регуляторов): преднагрузки (волемии), сократимости миокарда (инотропии) и постнагрузки (сосудистого тонуса) [180]. При воздействии

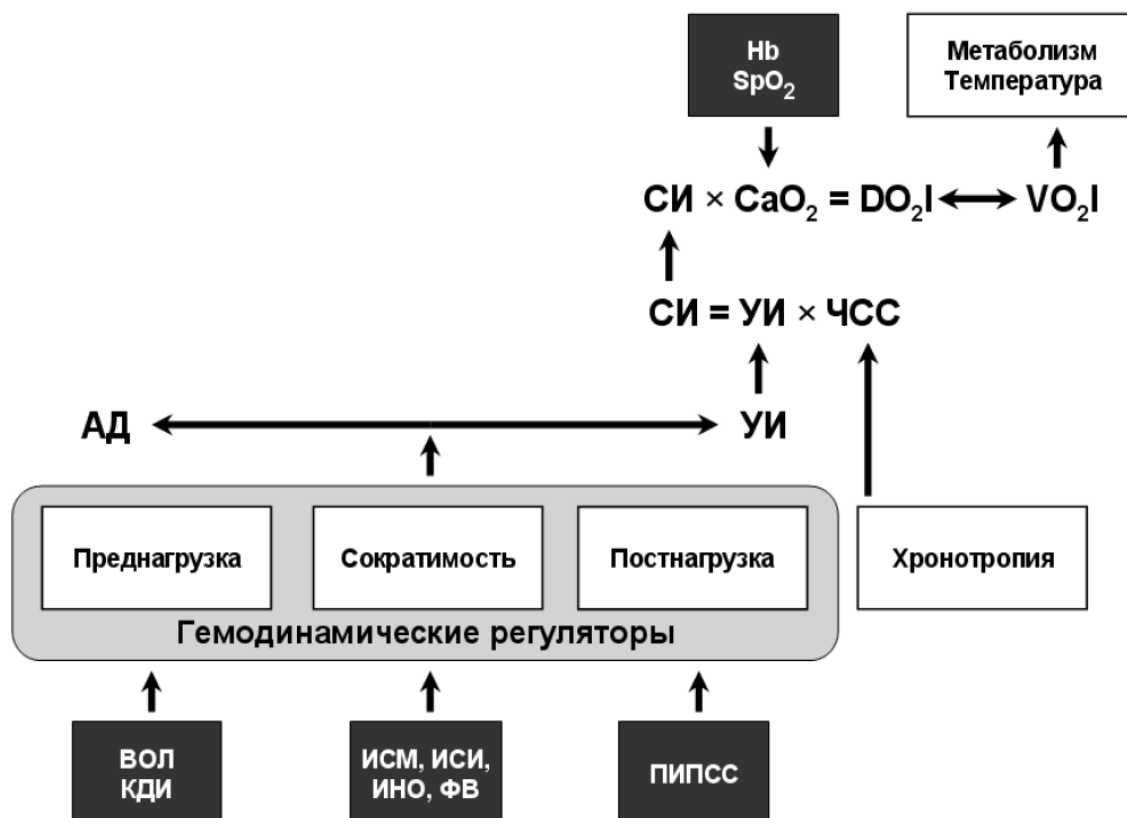
стрессоров происходит нарушение нормальной способности ССС гармонично использовать три этих модулятора гемодинамики для адекватного регулирования УИ, что вынуждает компенсировать недостаточный УИ повышенной работой хронотропного регулятора, а именно, увеличением ЧСС. Результаты многолетних и обширных исследований у внешне здоровых офисных работников подтверждают этот факт. В спокойном состоянии при $ЧСС \geq 75$ 1/мин риск смертности от ССЗ оказался достоверно выше, чем при $ЧСС \leq 62$ 1/мин. [5]. Наличие такой компенсаторной реакции, характерной дистрессу, позволяет рассматривать дистресс предиктором ССЗ.

Миокард получает кровоснабжение только в период диастолы. Но чем больше ЧСС, тем этот период короче. То есть у внешне здоровых людей, пребывающих в дистрессе, с низким УИ и высоким ЧСС сердце функционирует с определенным уровнем напряжения хронотропного компенсаторного механизма. Этот дистресс продолжается годы, что, в конце концов, приводит к срыву этого механизма, развитию сердечно-сосудистой декомпенсации и смерти.

В покое и при стрессе ССС поддерживает на адекватном уровне снабжение кислородом всех тканей, с каждым ударом сердца динамически изменяя уровень четырех регуляторов (модуляторов). Три из них являются регуляторами системной гемодинамики, а именно преднагрузка, сократимость миокарда и постнагрузка, а один ЧСС регулятором перфузии. Схема системной гемодинамики изображена на рисунке 1 [2].

Три гемодинамических регулятора: преднагрузка (волемиа), сократимость миокарда (инотропия), постнагрузка (сосудистый тонус), – отвечают за гемодинамический статус, который определяется по Sramek пульсовой парой, состоящей из УИ и среднего артериального давления (АДср) [180].

Хронотропный регулятор, то есть ЧСС, поддерживает перфузионный кровоток, то есть СИ, на уровне адекватной доставки кислорода.



Примечание: расшифровка аббревиатур находится в тексте.

Рисунок 1 – Схема системной гемодинамики

Только у пациента, у которого все три гемодинамических регулятора в сочетании с хронотропным регулятором нормальные, могут быть нормальные АД и СИ [2].

Преднагрузка – это объём крови, возвращающийся к правому или левому сердцу. Нормальная преднагрузка (нормоволемия, нормальный волевический статус) означает, что объём циркулирующей крови соответствует объёму сосудистого русла, а последний, в свою очередь, соответствует метаболическим потребностям организма.

В системном кровотоке истинной сутью преднагрузки является натяжение миофибрилл левого желудочков в конце диастолы, то есть в момент достижения желудочком конечного диастолического объёма левого желудочка (КДО), мл. КДО представляет собой динамический результат уравнивания давления

наполнения (конечного диастолического давления) эластическим сопротивлением миокарда левого желудочка.

КДО или конечный диастолический индекс левого желудочка (КДИ), мл/м², при нормоволемии пациента находится в границах его индивидуальной нормы, если нет других причин отклонения КДИ. Снижают КДИ любые причины, вызывающие увеличение ригидности миокарда (миокардит, перикардит, инфаркт миокарда и их последствия), в том числе – приём β -адреноблокаторов. У отдохнувших спортсменов КДИ увеличен, а после соревнований или тренировок заметно снижается в связи с потерей воды и снижением объема крови.

Другим показателем, оценивающим преднагрузку, является волемический статус (ВОЛ), %. Нормальное значение ВОЛ равно $0\pm 20\%$. При гиповолемии ВОЛ < -20%. При гиперволемии ВОЛ > 20%. У отдохнувших спортсменов ВОЛ увеличен, а после соревнований или интенсивных тренировок заметно снижается [1].

Сократимость миокарда – это сила и скорость укорочения мышечных волокон сердца, приводящие к нарастанию давления в камерах сердца, что за счёт разницы давлений, например, в левом желудочке и аорте придаёт крови ускорение и выбрасывает её с определённой скоростью в выходной тракт.

Существуют следующие реокардиографические показатели сократимости миокарда [5]:

1. Индекс состояния инотропии (ИСИ), 1/с². ИСИ отражает максимальное ускорение крови при выбросе её из левого желудочка в аорту. ИСИ увеличивается при улучшении и снижается при ухудшении сократимости миокарда.

2. Индекс сократимости миокарда (ИСМ), 1/с. ИСМ отражает максимальную скорость выброса крови из левого желудочка в аорту. ИСМ увеличивается при улучшении и снижается при ухудшении сократимости миокарда.

3. Индекс объёмной скорости выброса (ИОСВ), мл/с/м². ИОСВ показывает объём крови выбрасываемой из левого желудочка в аорту из расчёта на 1 м² ППТ, если бы такой выброс продолжался 1 секунду. На самом деле такого

продолжительного выброса крови не существует, так как время физиологического выброса (изгнания) крови из левого желудочка в аорту – Ventricular Ejection Time, (VET), с – значительно короче и колеблется от 0,216 до 0,324 с. ИОСВ увеличивается при улучшении и снижается при ухудшении сократимости миокарда. ИОСВ, отражённый другой единицей измерения, $\pm\delta\%$, то есть процентным отклонением от среднего значения нормы, называется инотропия (ИНО), %. Норма ИНО = $0\pm 20\%$.

4. Период предизгнания – Pre Ejection Period (PEP), с, (время электрической систолы, время изоволемиического сокращения). PEP отражает скорость обменных процессов в миокарде, в частности, – способность миокарда потреблять кислород. Чем короче PEP, тем интенсивнее метаболизм в миокарде. При прочих равных условиях увеличение PEP указывает на замедление обменных процессов в миокарде и на развитие сердечной недостаточности.

5. Фракция выброса левого желудочка – ФВ, %. ФВ отражает процент объёма крови, выбрасываемой левым желудочком в аорту. У здоровых людей и спортсменов ФВ может колебаться в пределах $\pm 2\%$ по отношению к индивидуальной норме, которая обычно стабильно сохраняется в границах 58-67%. Снижение ФВ свидетельствует о развитии сердечной недостаточности.

Все вышеуказанные показатели сократимости миокарда сильно зависят от величины преднагрузки и постнагрузки.

Постнагрузка – это максимальное сопротивление сосудистой системы, которое приходится преодолевать сердечному насосу во время каждой систолы, чтобы выбросить порцию крови в выходной тракт. Главными компонентами постнагрузки являются величина давления в выходном тракте и вязкость крови. Как и сократимость миокарда, постнагрузка является систолическим феноменом, то есть измеряется за время одной систолы в рамках одного сердечного цикла. Время проявления постнагрузки совпадает с VET. Поэтому вычисление сосудистого сопротивления за одну минуту, т. е. с помощью показателей общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и индекса периферического сосудистого сопротивления (ИПСС), ошибочно. Их заменили новым, более

правильным показателем, характеризующим системное сосудистое сопротивление (постнагрузку) за период одной систолы, который назвали пульсовой индекс периферического сосудистого сопротивления (ПИПСС), $10^{-3} \times \text{дин} \times \text{сек} / \text{см}^5 / \text{м}^2$, вычисляемый по формуле [180]:

$$\text{ПИПСС} = 80 \times (\text{АДср} - \text{ЦВД}) / \text{УИ}, 10^{-3} \times \text{дин} \times \text{сек} / \text{см}^5 / \text{м}^2, \quad (4),$$

где

ПИПСС – пульсовой индекс периферического сосудистого сопротивления, $10^{-3} \times \text{дин} \times \text{сек} / \text{см}^5 / \text{м}^2$,

АДср – среднее артериальное давление, мм рт. ст.,

ЦВД – центральное венозное давление, мм рт. ст.,

УИ – ударный индекс, мл/уд./ м^2 ,

80 – коэффициент, переводящий давление и объем в дин \times см.

Любые причины, вызывающие сужение сосудов или повышение вязкости крови, увеличивают ПИПСС, а любые причины, вызывающие расширение сосудов или понижение вязкости крови, снижают ПИПСС.

Одним из важнейших показателей гемодинамики является АДср, которое наилучшим образом коррелирует с перфузионным давлением, обеспечивающим тканевой капиллярный кровоток [58]. Не существует порогового значения АДср, по которому можно было бы судить об адекватности органного кровотока, поскольку он сохраняется нормальным в очень широких диапазонах величин АДср. Кроме того, АДср значимо еще и тем, что входит в ряд формул вычисления показателей гемодинамики.

Разнообразные научные исследования по поиску целевых гемодинамических показателей работоспособности обнаружили два показателя, а именно, индекс доставки кислорода (DO_2I), мл/мин/ м^2 , и ударный индекс работы левого желудочка (УИРЛЖ), г \times м/уд./ м^2 , вычисляемый по формуле [180]:

$$\text{УИРЛЖ} = 0,0144 \times (\text{АДср} - \text{ДЗЛА}) \times \text{УИ}, \text{ г} \times \text{м} / \text{уд} / \text{м}^2, \quad (5),$$

где

0,0144 – коэффициент перевода давления (мм рт.ст.) и объема (мл) в г \times м,

УИРЛЖ – ударный индекс работы левого желудочка, г \times м/уд./ м^2 ,

АДср – среднее артериальное давление, мм рт. ст.,

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, мм рт. ст.,

УИ – ударный индекс, мл/уд./м²,

При прочих равных условиях УИРЛЖ отражает способность миокарда усваивать кислород за один сердечный цикл.

Все вышеуказанные показатели гемодинамики делят на 2 группы:

1. Показатели центральной гемодинамики:

- преднагрузка (ВОЛ, КДИ),
- сократимость миокарда (ИСИ, ИСМ, ИНО, ФВ, РЕР),
- постнагрузка (ПИПСС),
- работа левого желудочка (УИРЛЖ),
- гемодинамический статус (АДср и УИ).

2. Показатели периферической гемодинамики:

- перфузионный кровоток и его регулятор (СИ и ЧСС),
- индекс доставки кислорода (DO₂I).

Каждый человек имеет индивидуальный «гемодинамический портрет», который не может быть определен на основании только гендерно-возрастных различий [74], а также на основании уровня АД или клинических признаков [73]. Гемодинамический портрет индивидуума определяется напряженностью окислительно-восстановительных процессов, которые меняются с течением жизни. Этот факт доказывают исследования, в которых показано, что с течением жизни параллельно снижению физической работоспособности ухудшаются показатели центральной и периферической гемодинамики [145].

Способности клеточных и тканевых механизмов адаптации к гипоксии определяют индивидуальные особенности метаболизма. Стойкая адаптация клеток к гипоксии формируется у людей, имеющих хронические заболевания, ожирение, постоянное и продолжительное воздействие вредных производственных факторов, наличие вредных привычек (курение, алкоголизм, токсикомания), а также у лиц, испытывающих длительные и умеренные анаэробные нагрузки [110].

Поэтому при проведении научных исследований с оценкой гемодинамики при отборе пациентов необходимо учитывать не только их гендерно-возрастные особенности, но и возможные различия метаболизма.

Ведущим нейрогуморальным механизмом влияния стрессоров на гемодинамику является активация ВНС и ГГНС, что сопровождается ростом продукции стрессовых гормонов. Было показано, что острый психологический стресс вызывает увеличение секреции адреналина, норадреналина и кортизола. Увеличение ЧСС и АД при стрессе обусловлено снижением тонуса ПНС, или увеличением тонуса СНС [179]. Легкая физическая нагрузка, соответствующая стрессу, вызывает высвобождение норадреналина, а нагрузка, превышающая 60% от МПК индивидуума, соответствует дистрессу и вызывает увеличение секреции адреналина. Эти подъемы в секреции норадреналина и адреналина вызывают изменения показателей гемодинамики, а именно, увеличение ЧСС и АД [197].

Известно, что различные по природе стрессоры, например, хирургическая травма, наркоз, интенсивная физическая и психическая нагрузка вызывают однотипную реакцию коры надпочечников: повышение уровня иммунореактивного кортизола в плазме крови и, примерно, в одинаковой пропорции – схожие гемодинамические изменения. Стресс приводит к увеличению уровня метаболизма, и, как следствие, увеличению DO_2 , МОК и компенсаторному снижению сосудистого тонуса [72].

Дистресс проявляется отсутствием компенсаторного увеличения МОК. Так, на модели операционного стрессора (хирургическая травма и наркоз) было доказано, что пациенты с исходно низким МОК имели плохой реабилитационный потенциал. Этот факт позволяет сделать вывод о том, что пациенты перед операцией пребывали в состоянии дистресса. Кроме того, в ответ на воздействие операционного стрессора, дистресс проявлялся реакцией гемодинамики, в виде дальнейшего снижения МОК и DO_2 , увеличения ОПСС, и как следствие, снижения VO_2 и метаболизма. Угнетение метаболизма у больных диагностировалось признаками развития тканевой гипоксии и анаэробного энергетического обмена, о чем свидетельствовал повышенный уровень лактатов в

венозной крови [22]. Доказано, что лечение, направленное на поддержание DO_2I выше нормы, обеспечивает 100% выживаемость послеоперационных пациентов, перенесших тяжелые хирургические вмешательства [2]. Таким образом, высокий DO_2I позволяет организму бороться со стрессорами, и не дает перейти в состояние дистресса.

В одной научной работе обнаружены факты, раскрывающие процесс перехода стресса в дистресс, но не интерпретированные авторами. Выявлено, что в первой группе студентов с исходно высоким СИ в состоянии покоя, имелись признаки напряжения адаптивных систем организма в виде активации СНС (симпатикотонии). В этой группе у одной части студентов при воздействии экзаменационного стрессора происходило чрезмерное напряжение механизмов адаптации с сохранением высокого СИ, а у другой части студентов снизился исходно высокий СИ до значений «нормы» покоя. То есть вся первая группа студентов перед экзаменом находилась в состоянии стресса, который проявлялся активацией СНС и высоким СИ. После воздействия одного и того же по природе стрессора у одной части студентов развился дистресс, который проявился падением СИ до значений диапазона нормы СИ, а у другой части студентов сохранилось состояние стресса, так как СИ остался выше нормы. Во второй группе студентов с нормальным исходным СИ и отсутствием симпатикотонии воздействие экзаменационного стрессора привело к повышению активности СНС, что повлекло за собой нормальную физиологическую ответную реакцию на стрессор в виде увеличения СИ [53].

Таким образом, компенсаторное увеличение перфузионного кровотока (СИ), характерное для стресса, является нормальной физиологической ответной реакцией на стрессоры. А падение СИ в ответ на те же стрессоры, характерно для патологической ответной реакции, называемой дистресс.

Известно, что реакция гемодинамики на стрессоры не зависит от типа темперамента индивидуума и заключается в росте сосудистого сопротивления без значительного изменения СИ и УИ [54].

При стрессе наблюдается сбалансированная работа всех регуляторов гемодинамики, повышается DO_2 в соответствии с возросшими потребностями организма в энергии. Однако, длительная активность ГГНС, проявляющаяся повышенной продукцией стрессовых гормонов, может явиться причиной возникновения и прогрессирования патологических состояний ССС [57, 136].

Одним из патологических состояний ССС, которое проявляется в увеличении постнагрузки, является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Важным моментом регуляции постнагрузки (сосудистого тонуса) является баланс в продукции вазорегулирующих факторов эндотелия. ЭД связана, прежде всего, со снижением чувствительности рецепторов эндотелия сосудов к оксиду азота (NO), то есть с ухудшением биодоступности NO. В качестве причины снижения биодоступности NO могут выступать: увеличение продукции активных форм кислорода, разрушающих NO, высокое содержание окисленных липопротеидов низкой плотности, развитие воспалительных изменений сосудистой стенки и высокий уровень ангиотензина II [18]. Течение ЭД сопровождается увеличением синтеза вазоконстрикторных веществ, приводящих к микроциркуляторным нарушениям [170]. Было показано, что лабораторно-индуцированный психологический стрессор вызывает временную ЭД [185]. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации приводит к субклинической стадии атеросклероза [178]. ЭД ассоциирована с ПС и со стрессовыми расстройствами (например, депрессией), то есть у пациентов с дистрессом [155]. Другим фактором, приводящим к увеличению постнагрузки, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РАСС). При стрессе и дистрессе у крыс значительно повышается активность ренина и концентрация альдостерона в плазме [99].

В увеличении постнагрузки при стрессе, кроме ЭД и РАСС, принимает участие и СНС [177]. Активация СНС и длительные и частые подъемы катехоламинов, характерные для дистресса, приводят к вазоконстрикции в большинстве системных артерий и вен, что ведет к извращенным реакциям гемодинамики, называемых аллостатическими.

Стресс, помимо роста постнагрузки, может вызвать увеличение МОК. Увеличение МОК и постнагрузки приводит к повышению АД. Эти гемодинамические изменения являются предпосылками развития гипертонии, ЭД и могут способствовать развитию атеросклероза. Известно, что дистресс приводит к нарушению регуляции СНС и NO, и, как следствие, к повышенному риску атеросклероза, АГ и метаболических нарушений [124].

Метаболические нарушения и выше упомянутые аллостатические изменения ССС, включающие ЭД, атеросклероз, АГ, извращают физиологическую реакцию гемодинамики. Например, реакции гемодинамики на психологический стрессор у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) и без ИБС стереотипны, но у пациентов с ИБС выявлены более выраженные вазоконстрикторные реакции и подъем АД, чем у пациентов без ИБС [129]. Этот факт доказывает, что дистресс является предиктором ИБС.

Низкий социальный статус является фактором, приводящим к аллостатической перегрузке, то есть к состоянию, в котором нормальные адаптивные процессы изнашиваются, и как следствие, нарушают физиологическую реакцию гемодинамики. Доказано, что у всех исследуемых (вне зависимости от социального статуса) при воздействии стрессора наблюдается подъем АД, МОК и повышение ОПСС [133]. После воздействия стрессора у лиц, имеющих низкий социальный статус, отмечалось снижение СИ и повышение ОПСС. Очевидно, люди с низким социальным статусом имеют продолжительное воздействие стрессоров, вызывающих извращенную реакцию гемодинамики, которая относится к аллостатическим изменениям ССС [182].

Поэтому извращенные гемодинамические реакции в ответ на стрессоры рассматривают как ранние маркеры АГ и более информативны, чем широко распространенная оценка АД, измеренного в покое. Это можно объяснить следующим: при оценке АД, измеренного в покое, у лиц, имеющих начальную стадию АГ, присутствуют морфологические изменения ССС, а нормальные значения АД обеспечиваются компенсаторной работой гемодинамических регуляторов. При воздействии стрессоров компенсаторных возможностей этих

регуляторов недостаточно, что приводит к росту АД [145]. Подобные аллостатические изменения гемодинамики и ее реакция на стрессоры, являются ранними и надежными маркерами пока еще неустановленного диагноза АГ [132, 137]. Примером является исследование, в котором приняло участие более 2600 человек, где в ответ на психологический стрессор была выявлена корреляционная связь между повышением АД и наличием гипертрофии левого желудочка. В этом исследовании оценивали АД после воздействия психологического стрессора, что позволило чаще выявлять начальную стадию АГ, по сравнению с методикой оценки измерения АД в покое (без участия психологического стрессора) [145].

Из всего выше сказанного следует, что гемодинамика и метаболизм при стрессе и дистрессе претерпевают различные стадийные изменения. Характер изменений при легком и непродолжительном воздействии стрессора, то есть собственно стрессе, носит физиологический характер и заключается в увеличении перфузионного кровотока, возрастающего адекватно метаболическим потребностям организма. При дистрессе, в результате истощения адаптационных резервов и аллостатической перегрузки, развивается вазоконстрикция, но благодаря согласованной и напряженной работе гемодинамических регуляторов поддерживается прежнее значение СИ и не происходит повышение АД. При дальнейшем воздействии стрессора на человека с такой скомпрометированной гемодинамикой происходит срыв в согласованной работе гемодинамических регуляторов, что проявляется снижением перфузионного кровотока (СИ) и повышением ЧСС и АД.

1.2.6 Гендерные особенности гемодинамики, метаболизма и вегетативной нервной системы при профессиональном стрессе

Гендерные особенности при стрессе и дистрессе обусловлены различными нейроэндокринными реакциями. У мужчин, при непродолжительном воздействии психологического стрессора, было более значительное повышение уровней

адреналина и норадреналина в крови, а у женщин адреналин и норадреналин не повышались или повышались незначительно [100,125, 148].

Одним из механизмов этих нейроэндокринных реакций является более высокая чувствительность к периферическим α - и β -адренергическим рецепторам у женщин [140]. Другим предполагаемым механизмом, может быть более выраженная чувствительность и/или плотность адренергических рецепторов в миокарде у женщин [140]. Оба механизма были подтверждены исследованиями, показывающими, что женщины по сравнению с мужчинами реагируют более низкой секрецией катехоламинов во время непродолжительного психологического стрессора за счет большей чувствительности адренергических рецепторов к катехоламинам у женщин [113].

У грызунов разного пола нейробиологические и поведенческие реакции при стрессе имеют различия [189]. Более высокие уровни гормонов ГГНС, обнаруженные у самок грызунов и в некоторых исследованиях у людей, предполагают большую активацию ГГНС, что может быть связано с наличием релизинг-фактора кортикотрофина у женщин. В некоторых исследованиях сообщается, что у самок грызунов повышается экспрессия релизинг-фактора кортикотрофина в паравентрикулярном ядре гипоталамуса в базальных ядрах, особенно при высоком уровне эстрогена [195]. Напротив, стресс и дистресс увеличивают синтез РНК-мессенджера (мРНК) релизинг-фактора кортикотрофина 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 релизинг-фактора кортикотрофина, что может скрывать увеличение мРНК релизинг-фактора кортикотрофина [183]. Данная гуморальная реакция в ответ на стрессор объясняет гендерные различия гемодинамики. Обнаружено что у женщин в постменопаузе и мужчин ИПСС и диастолическое артериальное давление (АДд) возрастают более значительно в ответ на стрессор чем у женщин в предменопаузе. У женщин в предменопаузе повышение АД обусловлено, главным образом, возрастанием ЧСС и МОК [154]. Данная реакция у женщин в предменопаузе обусловлена не влиянием РААС, а большей чувствительностью β -

адренорецепторов сосудистой стенки к норадреналину по сравнению с женщинами в постменопаузе и мужчинами. Другими словами, особенностью механизма вазодилатации у молодых женщин является сосудорасширяющий эффект адреналина при воздействии его на β_2 -адренергические рецепторы сосудов, что компенсирует сосудосуживающие эффекты РАСС. Поэтому у молодых женщин значительные изменения МОК и ИПСС при стрессе наблюдаются без значительных изменений уровня АД [132]. У мужчин и женщин в постменопаузе не обнаружен данный компенсаторный механизм адреналина ввиду меньшей чувствительности и/или плотности β_2 -адренергических рецепторов сосудов. Кроме того, следует отметить, что ряд исследований показали, что мужчины имеют более высокий уровень АД, чем женщины, на протяжении большей части своей жизни, независимо от расы и этнической принадлежности [169]. Это лишний раз доказывает необходимость профилактической оценки не только АД и ЧСС, но и других показателей гемодинамики, с целью ранней диагностики ПС и ССЗ.

У юношей и девушек наблюдались разнонаправленные изменения значений ИПСС после воздействия непродолжительного стрессора. Так, у юношей и мужчин при стрессе ИПСС увеличивался. У девушек и женщин при стрессе ИПСС значительно не изменялся, однако, наблюдался рост систолического артериального давления (АДс) [9, 100, 184].

Отмечено, что при воздействии стрессора повышение АД, как правило, более выражено у мужчин, чем у женщин. У женщин АГ была ассоциирована с ПС и бытовым стрессом [159]. Однако, обнаружено, что китайские женщины среднего возраста оказались более восприимчивыми к психологическому стрессору. Выдвинуты предположения о двух причинах такого гендерного различия. Во-первых, мужчины и женщины выполняли разные виды работ, и конкретный вид работы может быть связан с конкретными реакциями. Например, в продольном исследовании у женщин низкоквалифицированная работа и низкий социальный статус ассоциировались с АГ, тогда как у мужчин ассоциация с АГ наблюдалась при угрозе стать безработным и низкой самооценке [144]. Во-

вторых, различные последствия психологического стрессора могут быть связаны с социокультурным статусом. Китай – это страна с традиционной идеологией, в которой мужчины и женщины не равны ни в социальном, ни в экономическом статусе. Хотя экономический прогресс уравнивает эти различия, но многие китайские женщины остаются на подчиненных должностях и зачастую не являются независимыми, особенно в сельских районах. В таких условиях они чаще подвергаются интенсивному воздействию стрессоров и имеют более высокий риск функциональных расстройств, то есть пребывают в дистрессе. Очевидно, что социальные и национальные различия следует учитывать при сравнении воздействия стрессора на разные группы населения [137].

Таким образом, при стрессе и дистрессе наблюдаются гендерные различия в реакции гемодинамики. При непродолжительном воздействии стрессора, собственно стрессе, у женщин наблюдается повышение ЧСС и МОК, а у мужчин – ИПСС и АД.

1.2.7 Особенности гемодинамики, метаболизма и вегетативной нервной системы при профессиональном стрессе у лиц с избыточной массой тела

ПС является фактором риска ожирения, депрессии, ССЗ и смертности [194]. Ожирением страдают 77% работников профессий с наличием высокого уровня стресса (пожарные, сотрудники скорой помощи, полицейские и военнослужащие) [191].

На гемодинамику, метаболизм и ВНС у лиц с избыточной массой тела и ожирением оказывает влияние гормонпродуцирующая роль висцерального жира [6]. Адипоциты (жировые клетки) продуцируют цитокины (фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 6), липиды, факторы свертывания крови, ангиотензиноген, ангиотензин II и гормоны, участвующие в метаболизме глюкозы (адипонектин, резистин и лептин), а также другие гормоны, изменяющие метаболизм и функциональную активность различных органов и тканей [126, 160].

Гемодинамические нарушения при заболеваниях ССС у лиц с ожирением связывают с активацией СНС, РАСС, системы натрийуретических пептидов сердца и развитием ЭД. Причем значительный вклад в нарушения гемодинамики вносят активация РАСС и система натрийуретических пептидов сердца что ведет к задержке натрия и жидкости в организме [101].

Ожирение снижает компенсаторную реакцию ССС в ответ на кратковременное воздействие психического стрессора [128]. Продолжительный психический стрессор у лиц с ожирением индуцирует развитие окислительного стресса и последующую стрессообусловленную ЭД. Окислительный стресс рассматривают как маркер наличия ЭД у лиц с ожирением [173]. При ЭД с повышением индекса массы тела (ИМТ) наблюдается снижение скорости перфузионного кровотока [153]. Нарушение регуляции сосудистого тонуса приводит к снижению перфузионного кровотока, и как следствие, к снижению DO_2I [108].

Таким образом, понимание связи между ожирением и воздействием стрессоров может принести решающий вклад в понимание патофизиологических механизмов развития гемодинамических нарушений и ССЗ. Пациенты с ожирением имеют низкую стрессоустойчивость за счет пребывания в состоянии готовности к стрессу, то есть в аллостазе, обусловленном повышенной секрецией кортизола, норадреналина и адреналина, что при воздействии психологического стрессора длительностью более 10 минут может вызвать повреждение ДНК из-за окислительного стресса [122]. Другим потенциальным механизмом, объясняющим вызванную стрессом ЭД при ожирении, является повышение лептина, продуцируемого адипоцитами, на фоне окислительного стресса и воспалительной реакции эндотелия. Причем замечено, что повышение уровня лептина положительно коррелирует с окружностью талии [107].

При ожирении преобладает тонус СНС, а также увеличивается концентрация норадреналина в крови. Вероятно, повышение активности СНС, обусловленное ожирением, носит обратимый характер и нормализуется при снижении ИМТ [188].

При изучении показателей гемодинамики у пациентов с ожирением отмечалось увеличение объема циркулирующей крови и МОК при нормальном ОПСС [38]. А в других исследованиях у пациентов с увеличением ИМТ определялось снижение СИ и повышение ПИПСС [157]. Выявлена положительная корреляция УО и МОК и значением ИМТ. При увеличении ИМТ на 1 кг/м² наблюдалось увеличение МОК в среднем на 0,08 л/мин и увеличение УО в среднем на 1,35 мл [181]. Представленные данные кажутся противоречивыми, но это легко объяснить тем, что в одних исследованиях изучались абсолютные показатели гемодинамики (ОПСС и МОК), а в других исследованиях изучались индексированные ППТ показатели гемодинамики (ПИПСС и СИ), в которых учитывались росто-весовые и половые особенности индивидуума.

Таким образом, ПС является болезнью, приводящей к ожирению, так как состояние гемодинамики, метаболизма и ВНС, а также их изменчивость в ответ на стресс у данных пациентов соответствуют состоянию готовности к стрессу – аллостазу. Поэтому в научных исследованиях с оценкой гемодинамики, метаболизма и ВНС, лиц, имеющих избыточную массу тела или ожирение, необходимо оценивать отдельно от лиц, имеющих нормальную массу тела.

1.3 Диагностика профессионального стресса

Методы диагностики ПС разделяются на две большие группы: объективные и субъективные.

К субъективным методам диагностики относятся анкетное психологическое тестирование (АПТ), которое проводится по одному или нескольким опросникам, а именно, по Гиссенскому опроснику психосоматических жалоб (ГО), шкале психологического стресса PSM-25 (PSM-25), опроснику САН (самочувствие, активность, настроение) (САН), по методике Спилбергера-Ханина и методике самооценки уровня стресса по Ридеру [116]. Однако такая диагностика ПС с помощью АПТ обладает следующими недостатками:

– АПТ необъективно, ввиду наличия множества субъективных факторов, таких как опасение пациента о возможном отсутствии конфиденциальности, сознательная неискренность пациента и стремление пациента приукрасить свой реальный образ;

– повторное АПТ усиливает субъективизм;

– АПТ оценивает ощущение стресса самим пациентом, а не его психосоматическую реакцию организма на стресс, поэтому по АПТ некорректно делать вывод об уровне ПС.

К объективным методам диагностики ПС относятся лабораторные и аппаратные исследования.

Лабораторная диагностика ПС заключается в определении уровней различных биомаркеров, характеризующих ответ ВНС, ГГНС и иммунной системы на воздействие стрессоров. В качестве таких маркеров служат концентрации глюкокортикоидов (кортизол) и катехоламинов (адреналин и норадреналин) в крови, слюне или волосе [139, 134]. Однако лабораторная диагностика в условиях медицинских организаций производственных предприятий трудноосуществима ввиду инвазивности исследования, долгого ожидания результатов анализов крови и лишних затрат по организации сертифицированной лаборатории.

Аппаратный метод диагностики ПС основан на анализе ответа ВНС на воздействие любых стрессоров и проводится с помощью показателей, которые рассчитываются по электрокардиограмме по специальным формулам [25, 47, 196]. В настоящее время существует большое количество методов анализа ВНС по электрокардиограмме, но на практике используются лишь две группы методик: статистические и спектральные [21]. Показатели этих групп характеризуют активность СНС и ПНС и встроены в программное обеспечение ряда электрокардиографов [94], в том числе в АПК Симона [4].

Самым распространенным статистическим показателем оценки ВНС при стрессе является индекс напряжения Баевского (ИНБ), у. е., который вычисляется по формуле:

$$\text{ИНБ} = \text{AM}_0 / (2\text{M}_0 \times \Delta\text{RR}), \text{ у. е.}, \quad (6),$$

где

AM_0 – амплитуда моды, %,

M_0 – мода, мс,

ΔRR – разброс кардиоинтервалов, мс.

В формуле (6) амплитуда моды характеризует активность СНС, мода – активность эндокринного «канала» регуляции, а разброс кардиоинтервалов – активность ПНС. ИНБ был предложен в 1973 году Сидоренко Г. И., а затем модифицирован Баевским Р. М. ИНБ является достаточно чувствительным индикатором общей активации СНС при физической деятельности, эмоциональном стрессе, ряде соматических и психических заболеваний. ИНБ характеризует баланс симпатической и парасимпатической систем. По данным Ноздрачева А. Д. и Щербатых Ю. В. ИНБ у здоровых людей, находящихся вне стрессовой ситуации, колеблется от 50 до 100 у. е. [56]. Показано, что в состоянии покоя и стресса величина ИНБ положительно коррелирует с ЧСС, МОК, АДс, АДд, вегетативным индексом Кердо и коэффициентом Хилдебранта [94]. Одним из недостатков ИНБ является то, что он избыточно чувствителен, например при малейших физических и эмоциональных нагрузках он увеличивается в 1,5 – 2 раза, а при значительных нагрузках он растет в 5-10 раз. У амбулаторных больных ИНБ в покое равен 400–600 у. е. Другим недостатком ИНБ является то, что он не всегда информативен. У спортсменов высокой квалификации ИНБ лишь в 70% случаев позволяет получить правильное представление о ФСО. ИНБ перестает "работать" в строго определенных ситуациях: перетренированности или переутомления спортсмена по "парасимпатическому" типу. В данных случаях ИНБ снижается ниже нормы [47].

Самым распространенным спектральным показателем оценки ВНС при стрессе является индекс симпатической активности (ИСА) известный также как нормированная мощность LF-волн и вычисляется по формуле:

$$\text{ИСА} = \text{LF} / (\text{HF} + \text{LF}) \times 100, \% \quad (7),$$

где

LF – (Low Frequency) мощность низкочастотной части спектра, мс^2 ,

HF – (High Frequency) мощность высокочастотной части спектра, мс^2 .

В формуле (7) LF отражает активность СНС, а HF – ПНС.

Повышение ИСА регистрируется при физических нагрузках, стрессе, различных функциональных и/или органических изменениях ССС. Снижение ИСА наблюдается в покое и во время сна. ИСА имеет шкалу от 0 до 100%. Среднее значение ИСА у здоровых людей в покое находится в диапазоне $50,6 \pm 9,4\%$ [85]. ИСА позволяет оценить отношение активности СНС к активности ВНС [10, 196]. По мнению исследователей преимуществом спектральных показателей является их точность в определении активности СНС и ПНС в отличие от статистических показателей, не позволяющих разграничить активность каждого отдела ВНС.

Однако и спектральные показатели имеют недостатки в диагностике стресса. Например, известен способ оценки психофизиологического состояния человека по сердечному ритму (RU 2246251, А61В 5/00, 2005.02.20). В этом способе измеряют спектральные показатели: мощность низкочастотной (LF) и высокочастотной (HF) составляющих спектра динамического ряда кардиоинтервалов, а также текущую суммарную мощность (TF) в LF и HF областях динамического ряда кардиоинтервалов, а оценку психофизиологического состояния человека проводят по индексу стресса, вычисляемому по математической формуле с учетом мощности LF и HF. При стандартных условиях измерения для среднестатистического человека (покой, лежа на спине) значение индекса стресса считают равным 1,0.

Недостатками данного спектрального показателя являются:

– вычисленный индекс стресса свидетельствует лишь о наличии активности СНС и его можно рассматривать только в качестве косвенного показателя уровня стрессоустойчивости, потому что он не учитывает функциональную активность

ССС;

– точность измерения индекса стресса осуществляется до десятой доли, что составляет 10% от значения нормы, это не позволяет оценивать влияние стрессоров небольшой силы;

– отсутствует значение диапазона нормы;

– индекс стресса имеет излишне высокую изменчивость. В аналоге приведены значения показателя индекса стресса у разных пациентов: «В стандартных условиях для среднестатистического человека индекс стресса равен 1,0. Для человека с высоким уровнем функционирования сердечно-сосудистой системы, находящегося в стандартных условиях, индекс стресса уменьшается до 0,1. При 8-часовой интеллектуальной нагрузке индекс стресса может увеличиваться с исходного уровня 1,0 до 5,0-10,0». Приведенное описание индекса стресса позволяет сделать вывод, что пациенты между собой по наличию стресса могут отличаться в 100 раз, что характеризует индекс стресса как гиперчувствительный показатель, затрудняющий проведение сравнительной оценки лиц, подвергшихся воздействию стресса.

Гиперчувствительность спектральных и статистических показателей объясняется свойством ответа ВНС на воздействие стрессоров. Ранее сказано, что при воздействии стрессоров активирующее влияние ВНС на органы-мишени проявляется быстро и также быстро затухает. Данное положение подтверждается лимитом СНС и ПНС по высвобождению нейротрансмиттеров при длительном и сильном воздействии стрессоров. Роль ВНС при стрессе заключается в мобилизации ресурсов организма. Но показатели, характеризующие ВНС, не оценивают количество израсходованных и оставшихся ресурсов, а значит, не помогут в определении стадии стресса. Поэтому по величине этих показателей можно сделать косвенный вывод лишь о наличии или отсутствии ПС, но не о его стадии, что затрудняет объективную постановку диагноза.

ПС входит в группу заболеваний называемых «Расстройства приспособительных реакций», имеющих код МКБ: F 43.2, который не предусматривает деления на стадии стресса и дистресса. Такое деление возможно

с помощью МКФ рекомендованной ВОЗ. МКФ используется для постановки реабилитационного диагноза, формулировки цели реабилитации, а также для реализации базовых принципов реабилитации [45]. Нарушение функции справляться со стрессом есть не что иное, как нарушение стрессоустойчивости, что соответствует коду домена МКФ d2408 «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная». Выраженность снижения стрессоустойчивости определяется 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%» [43].

Однако оценка стрессоустойчивости по МКФ имеет следующие недостатки:

- МКФ не является количественной оценочной шкалой. Оценка доменов осуществляется ориентировочно – с целью указать выраженность ограничения или нарушения (норма, легкая, средняя, тяжелая или абсолютная). Оценку выраженности нарушения стрессоустойчивости по МКФ следует расценивать как индикатор существования глобальной проблемы в состоянии здоровья, но не в качестве количественной оценочной шкалы [200];

- МКФ не способна оценивать людей с высокой стрессоустойчивостью;

- в МКФ отсутствуют единые валидные инструменты для оценки стрессоустойчивости;

- МКФ не позволяет объективно мониторировать стрессоустойчивость и контролировать эффективность её лечения из-за отсутствия количественной оценочной шкалы и валидных инструментов.

Среди исследователей популярна идея создания на основе МКФ или вместо МКФ универсальной шкалы для оценки здоровья индивида и его инвалидности, которую можно было бы использовать в практической работе [192].

Таким образом, современная диагностика ПС или субъективна (АПТ) или затруднительна (лабораторная диагностика), а аппаратная диагностика заключается только в оценке активности ВНС, что крайне однобоко характеризует заболевание и, к тому же, не существует ни одной объективной валидизированной технологии диагностики стрессоустойчивости, что исключает применение МКФ в практической работе.

Поскольку при ПС наблюдается одновременное изменение ВНС и ССС [149], поэтому диагностика ПС должна основываться на одновременном анализе показателей ВНС и гемодинамики.

1.4 Лечение профессионального стресса

В настоящее время самыми распространенными методами лечения ПС являются психологические, например, когнитивная поведенческая терапия, гештальттерапия и гипноз [62]. В условиях медицинских организаций предприятий тяжело соблюсти анонимность такого лечения, поэтому, скорее всего оно будет отвергнуто пациентами. К тому же такое лечение достаточно трудоемко и требует больших затрат времени, а так как же нуждается в специально подготовленных специалистах – психологов и психотерапевтов.

Кроме психологических методов существуют и физические методы лечения ПС которые заключаются в регулярных умеренных физических нагрузках [46].

Перспективным направлением в лечении ПС является использование физиотерапевтических методов, однако их применение недостаточно изучено. Имеются единичные данные о применении транскраниальной электростимуляции (ТЭС) в лечении ПС [37].

В лечении ПС, как и любого другого заболевания, предпочтительнее использовать методы, направленные на восстановление саморегуляции организма. Такой патогенетический подход в лечении ПС улучшает естественную резистентность организма к стрессорам, то есть повышает собственную стрессоустойчивость. Любые методы лечения, улучшающие стрессоустойчивость,

будут способствовать предотвращению развития физиологических и психологических проявлений ПС, выздоровлению коморбидных пациентов и замедлению преждевременного старения организма [147]. Около 80% жителей Европейских стран и 60% всех пациентов, посещающих врачей общей практики, относятся с доверием к таким методам [88].

Научно-исследовательским институтом медицины труда РАМН с целью профилактики ПС при различных видах профессиональной деятельности разработаны рекомендации, включающие пребывание в комнатах психологической разгрузки и галокамерах, аутогенную тренировку, а также электровоздействие (центральная электроанальгезия) и психологические методики. Однако в этих рекомендациях не представлены методы лечения, направленные на восстановление собственных механизмов борьбы со стрессом [46].

Ранее описано, что в патогенезе дистресса лежит тканевая гипоксия головного мозга и других органов, приводящая к полиорганной дисфункции, а впоследствии – и к полиорганной недостаточности. Данный механизм стрессасоциированной тканевой гипоксии используется в кардиологии с целью диагностики ИБС и аритмий с помощью нагрузочных стресс-тестов. Сущность стресс-тестов заключается в воспроизведении состояния стрессобусловленной тканевой гипоксии миокарда. Например, известен способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ИБС, при котором пациенту проводят электрокардиографическое исследование во время физической нагрузки, в ходе которого при возникновении желудочковых нарушений ритма проводят фармакологические пробы с нитроглицерином и оценивают эффект. Если при воздействии нитроглицерина полученные желудочковые нарушения ритма исчезают, то диагностируют их ишемический генез [80]. Разработан способ улучшения оксигенирующей способности легких у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с дыхательной недостаточностью, находящихся на респираторной поддержке (RU 2735797, А61К 31/4045, 03.08.2020), который заключается в сочетанном внутривенном введении СА и

антикоагулянтов, благодаря чему патогенетически купируется тотальная тканевая гипоксия за счет восстановления тонуса гладкой мускулатуры сосудов и реологических свойств крови.

Однако, до сих пор не предложены схожие патогенетические методы при лечении ПС, направленные на устранение локальной тканевой гипоксии головного мозга, путем нормализации его кровообращения.

Таким образом, современное лечение ПС не направлено на восстановление собственных механизмов борьбы со стрессом и устранение локальной тканевой гипоксии головного мозга, то есть не учитывает патогенез заболевания.

1.4.1 Возможности транскраниальной электростимуляции в лечении профессионального стресса

ТЭС – это неинвазивное электрическое воздействие на организм человека, избирательно активирующее защитные (антиноцицептивные) механизмы головного мозга в подкорковых структурах, работа которых осуществляется с участием эндорфинов и серотонина как нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. ТЭС разработана в ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН» 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, а также активизацию процессов окислительного фосфорилирования.

Механизм действия ТЭС связан с избирательной активацией СЛС, а именно, эндорфинергических и серотонинергических структур головного мозга [35]. При этом происходит стимуляция выработки β -эндорфина, являющегося стресс-лимитирующим гормоном, который снижает активность СНС и ГГНС. Таким образом, снижается активность КПА и стимулируются СПА. Эндокринные эффекты β -эндорфина включают торможение выработки вазопрессина, окситоцина, глюкокортикоидов, катехоламинов и ингибирование гонадотропной

секреции ГГНС [14]. Кроме того, в зависимости от режимов ТЭС функциональная активность ЦНС меняется. Например, режим ТЭС, включающий импульсный ток, подавляет активирующее влияние ретикулярной формации на кору головного мозга и гиппокамп, что приводит к снижению сосудистого тонуса и восстановлению метаболизма в организме. После ТЭС на электроэнцефалограмме определяется увеличение активности альфа-ритма, снижение активности бета, дельта и тета ритмов, что характеризует снижение уровня стресса [86]. Однако, при наличии большого количества описанных выше положительных эффектов ТЭС, ее монотерапия малоэффективна, поэтому ее применяют в составе комплексной терапии при лечении многих заболеваний [24, 37]. Известно что комплексная терапии различных заболеваний с добавлением ТЭС обладает кардиопротективным, церебропротективным и гепатопротективным эффектами [77, 78, 97]. При применении ТЭС в комплексном лечении синдрома хронической усталости происходит нормализация цитокинового статуса и, как следствие, исчезают симптомы, связанные с цитокиновым дисбалансом, и купируются признаки вегетативной дисфункции [40]. Такое нормализующее действие ТЭС на иммунную систему обусловлено снижением продукции провоспалительных цитокинов и увеличением синтеза противовоспалительных цитокинов [79]. Известны работы, доказывающие эффективность ТЭС в составе комплексного лечения психоэмоционального стресса [7, 70].

Саногенетическое действие ТЭС при ПС состоит в активации системы ауторегуляции мозгового кровотока и проявляется в нормализации тонуса церебральных сосудов, снижении вазомоторных реакций в ответ на стрессор, оптимизации мозговой нейродинамики и стабилизации артериального давления, нормализации вегетативного дисбаланса и психофизиологического статуса, антистрессорном действии, снятии утомления, устранении признаков депрессии, повышении нейропсихической устойчивости и стимулировании процессов репарации в различных органах и тканях [64, 92].

Таким образом, применение ТЭС в лечении ПС патогенетически обосновано, однако ее эффективности, вероятно, будет недостаточно из-за

слабости положительных эффектов монотерапии, что требует разработки сочетанного с ТЭС метода лечения ПС.

1.4.2 Трансцеребральный электрофорез Серотонина адипината как патогенетический метод лечения профессионального стресса

Учитывая положительный, но слабый эффект ТЭС в лечении ПС, актуальной задачей является поиск методов, потенцирующих эффекты ТЭС. В настоящее время существует сочетанные с ТЭС методы лечения мигрени, заболеваний печени, наркомании и алкоголизма, заболеваний желудочно-кишечного тракта, при осложненном течении беременности и т. д. [50]. Например, в лечении депрессии потенцирование эффектов ТЭС достигается с помощью антидепрессантов, которые увеличивают количество серотонина в ЦНС [37]. В лечении психологического стресса применяют препараты, увеличивающие содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС [95, 201].

Известно, что экзогенный и эндогенный серотонин регулирует сосудистый тонус. При серотониновой недостаточности для восстановления нарушенной регуляции сосудистого тонуса требуется введение в организм экзогенного серотонина в виде лекарственного препарата [69]. Известно, что Серотонин адипинат (СА) стимулирует СПА, проявляющиеся увеличением ГАМК в гипоталамусе и снижением концентрации адреналина, норадреналина и кортизола в плазме крови [17]. Симоненков А. П. сделал открытие серотониновой недостаточности и предложил ее лечение с помощью лекарственного препарата – СА. СА выпускается серийно в ампулах содержащих 1 мл 1% водный раствор для внутривенного и внутримышечного введения. СА, являясь специфическим медиатором для серотониновых рецепторов ГМ, способен устранять серотониновую недостаточность и восстанавливать нарушенную функцию гладкой мускулатуры независимо от того была ли ее дисфункция вызвана параличом или спазмом [69].

На фоне внутривенного введения СА установлено улучшение микроциркуляции ишемизированных зон миокарда и снятие стрессассоциированной ишемии тканей [68]. Применение СА способно замедлять патогенетические механизмы старения [67]. СА, вводимый внутривенно или внутримышечно, в норме не проникает через ГЭБ, но способен его преодолеть в ионной форме с помощью электрофореза. Кроме того инъекционное применение СА усиливает перистальтику кишечника что может привести к появлению стула, поэтому такое введение может негативно повлиять на работоспособность.

ТЦЭ СА впервые предложен для лечения больных рассеянным склерозом. Его проводят по глазнично-затылочной методике с использованием 1% водного раствора СА. На курс лечения назначают 10 – 12 процедур продолжительностью 10 – 20 минут. Как показали клинические наблюдения, описанный способ лечения хорошо переносится больными, не вызывает побочных реакций и дает положительный терапевтический результат у 92,8% больных. Терапевтический эффект проявлялся в уменьшении атаксических расстройств и двигательных нарушений, повышении силы в мышцах и снижении мышечного тонуса, улучшении субъективного состояния больных, а также в значительном улучшении иммунобиологического статуса организма [82]. При этом данный неинвазивный способ лечения показал лучший эффект, чем внутривенное введение СА этой же категории больных [83]. Также изучена эффективность применения ТЦЭ СА в лечении больных бронхиальной астмой [13]. Однако описанная глазнично-затылочная методика ТЦЭ СА не применима при лечении ПС, поскольку происходит нарушение аккомодации, что приводит к временной потере трудоспособности [11].

Кроме монотерапии ТЦЭ известен и сочетанный метод использования ТЦЭ и электросна, называемый электросонфорезом, при котором в основном применяют препараты, обладающие транквилизирующими и ноотропными эффектами [27]. Этот вариант электрофореза обычно назначают больным с неврологическими и психоневрологическими заболеваниями, когда хотят усилить действие электросна на ВНС, а также усилить его седативный эффект [82].

Электросон в рабочее время не применим при лечении ПС, так как может привести к потере трудоспособности, поскольку механизм действия электросна направлен на усиление тормозных процессов в коре головного мозга, что вызывает состояние дремоты и в ряде случаев сон.

Таким образом, применение ТЦЭ СА, как и ТЭС, обосновано при ПС. Однако не разработана методика сочетанного применения ТЭС и ТЦЭ СА и не разработан способ лечения ПС с помощью ТЭС и СА.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика клинического материала

Клиническая часть диссертации выполнена на базе здравпункта промышленного предприятия АО «НПО «СПЛАВ» имени А. Н. Ганичева» с 2016 по 2020 год.

Как было отмечено ранее, ПС – это болезненное состояние человека, обусловленное его профессиональной деятельностью и возникающее при воздействии на организм эмоционально-отрицательных и вредных условий труда [71]. Согласно документу «Р 2.2.2006-05 Гигиена труда. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» к факторам, характеризующим вредные условия труда, относят напряженный режим работы, а также интеллектуальные, сенсорные, эмоциональные и монотонные нагрузки, которые воздействуют преимущественно на ЦНС, органы чувств и эмоциональную сферу работника.

Оценив трудовую деятельность у 287 ИТР, было выявлено, что их профессиональный труд осуществляется в условиях воздействия разнообразных неблагоприятных факторов производственной среды:

а) высокие интеллектуальные нагрузки (творческая деятельность, принятие ответственных решений, единоличное руководство в сложных ситуациях, контроль выполнения заданий другими лицами, работа в условиях дефицита времени и информации и высокая ответственность за конечный результат);

б) высокие эмоциональные нагрузки (ответственность за соблюдение технологического процесса и качество конечной продукции).

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

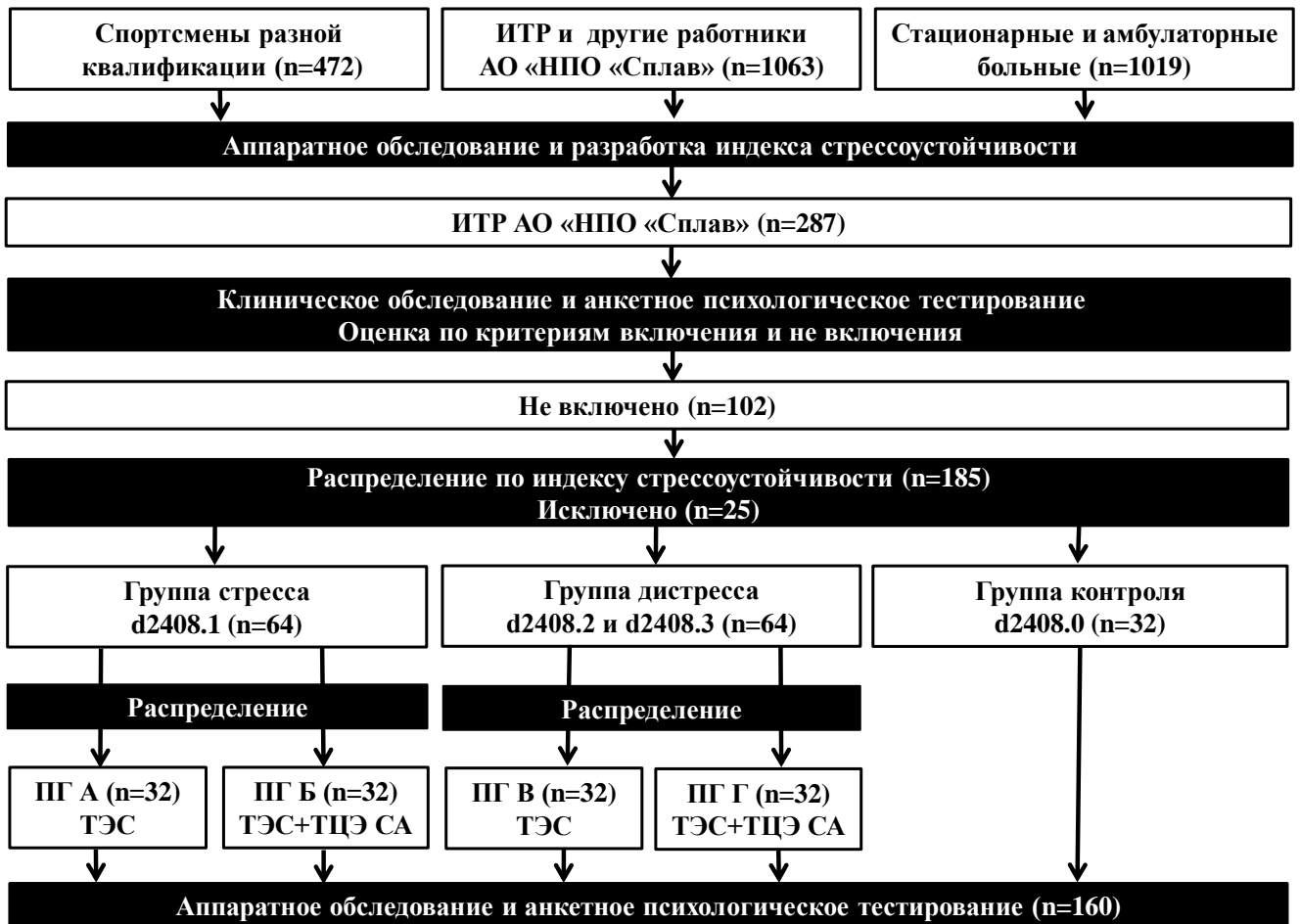
Изучение санитарно-гигиенических условий труда исследуемых ИТР включало хронометраж рабочего времени, измерение микроклиматических

параметров, уровней электромагнитного излучения, шума и освещенности по общепринятым методикам на основе данных аттестации рабочих мест.

Санитарно-гигиенические исследования согласно «Р 2.2.2006-05 Гигиена труда» показали, что условия труда на рабочих местах по уровню выраженности факторов производственной среды относились к категории допустимых.

2.2 Дизайн исследования

Проведено сплошное сравнительное простое слепое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах и проспективное когортное исследование в 4 этапа. Схема дизайна исследования изображена на рисунке 2.



Примечание: расшифровка аббревиатур находится в тексте

Рисунок 2 – Схема дизайна исследования

Дизайн исследования выполнен в соответствии с современными действующими рекомендациями по рандомизированным клиническим исследованиям – CONSORT 2010 [175].

Критерии включения:

- наличие информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании;
- работа на инженерно-технической должности.

Критерии не включения:

- наличие острых или хронических заболеваний;
- наличие вредных привычек;
- наличие профессиональной вредности;
- наличие ожирения 1 степени и выше (ИМТ>30);
- отпуск в период исследования.

Критерии исключения:

- пациенты с жалобами на непереносимость лечения;
- появление заболеваний в период исследования;
- командировка в период исследования.

На первом этапе было проведено аппаратное обследование, включающее измерение показателей гемодинамики, ФСО и ВНС с помощью АПК Симона у 1063 работников АО «НПО «СПЛАВ» имени А. Н. Ганичева», подверженных ПС, а также у 472 спортсменов разных видов спорта и квалификации и у 1019 стационарных и амбулаторных больных с целью поиска и разработки технологии объективной диагностики ПС по уровню стрессоустойчивости. Анализ этих данных позволил разработать способ диагностики стрессоустойчивости (RU 2742161, А61В 5/02, 24.04.2020).

На втором этапе из 1063 работников АО «НПО «СПЛАВ» имени А. Н. Ганичева» выделено 287 только ИТР. Проведено их АПТ и клиническое обследование, включающее осмотр терапевтом, определение гемоглобина крови и расчет индекса массы тела. По критериям не включения из исследования было исключено 102 ИТР, следовательно, 185 ИТР перешли на третий этап.

На третьем этапе исследования, включенные в исследование пациенты распределены по ИСУ в соответствии с МКФ на три группы: пациенты, имеющие стресс, пациенты, имеющие дистресс и пациенты, не имеющие ПС (группа контроля). В группах проводился сравнительный статистический анализ. Группы стресса и дистресса для определения эффективности лечения ПС разработанным способом лечения ПС (RU 2703328, А61N 1/36, 16.10.2019) дополнительно разделены на 2 подгруппы каждая методом стратифицированной рандомизации (метод рекомендован для повышения мощности рандомизированных исследований [175]) по принципу гендерно-возрастной схожести в зависимости от проводимого лечения:

- подгруппа А (ПГ А) – ИТР, имеющие стресс, пролеченные ТЭС;
- подгруппа Б (ПГ Б) – ИТР, имеющие стресс, пролеченные ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА;
- подгруппа В (ПГ В) – ИТР, имеющие дистресс, пролеченные ТЭС;
- подгруппа Г (ПГ Г) – ИТР, имеющие дистресс, пролеченные ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА.

На третьем этапе по критериям исключения из исследования исключено 25 ИТР, таким образом, из 185 ИТР перешли на четвертый этап 160 ИТР.

На четвертом этапе исследования у 160 ИТР повторно проводилось АПТ, аппаратное обследование как на первом этапе и сравнительный статистический анализ пролеченных ИТР во всех подгруппах (А, Б, В, Г) после двухнедельного лечения, а ИТР в группе контроля обследовались через две недели после выхода из отпуска на работу.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Диагностика профессионального стресса методом анкетного психологического тестирования

Для диагностики ПС использовались три метода АПТ:

- Шкала психологического стресса PSM-25;

- Опросник САН;
- Гиссенский опросник психосоматических жалоб.

Бланки опросников представлены в приложениях №1, №2, №3.

Шкала психологического стресса PSM-25. С помощью 8 бальной шкалы в опроснике пациенту предлагалось оценить ряд утверждений, характеризующих его психическое состояние. Пациент самостоятельно обводил ручкой рядом с каждым утверждением число от 1 до 8, которое наиболее точно определяло его переживания. Далее исследователем подсчитывалась сумма всех баллов. В зависимости от суммы баллов определялся уровень психологического стресса:

- если сумма больше 125 баллов, то уровень стресса высокий, что свидетельствует о состоянии дезадаптации и психического дискомфорта;
- если сумма от 124 до 100 баллов, то уровень стресса средний;
- если сумма меньше 100 баллов, то уровень стресса низкий, что свидетельствует о состоянии психологической адаптированности к рабочим нагрузкам [32].

Опросник САН (самочувствие, активность, настроение). САН представляет собой карту (таблицу), которая содержит 30 пар противоположных характеристик, отражающих исследуемые особенности психоэмоционального состояния (самочувствие, активность, настроение). Каждая характеристика психоэмоционального состояния (самочувствие, активность, настроение) представлена 10-ю парами слов. На бланке обследования между противоположными характеристиками располагается рейтинговая шкала. Испытуемому предлагают соотнести свое состояние с определенной оценкой на шкале (отметить степень выраженности той или иной характеристики своего состояния). При обработке результатов обследования оценка каждой пары пересчитывалась в «сырые» (первичные) баллы от 1 до 7. Далее рассчитывалось среднее арифметическое суммы первичных баллов по каждой из трех характеристик. Далее вычислялось среднее арифметическое из суммы трех характеристик, которое интегрально отражает психоэмоциональное состояние. Значение, превышающее 4,0 балла, свидетельствовало о благоприятном

состоянии испытуемого, а ниже 4,0 баллов – о неблагоприятном состоянии испытуемого. Нормальное психоэмоциональное состояние наблюдается при оценке в диапазоне от 5,0 до 5,5 баллов [8, 32].

Гиссенский опросник психосоматических жалоб. Опросник состоит из 24 вопросов, относящихся к таким сферам, как общее самочувствие, вегетативные расстройства и нарушения функций внутренних органов. Пациент отмечал интенсивность имеющихся жалоб по 5-балльной шкале: 0 – нет, 1 – слегка, 2 – несколько, 3 – значительно, 4 – сильно. Суммарная оценка эмоционально окрашенного физического состояния образует самостоятельный и весьма значимый фактор, названный показателем «Давление», который определяет психический статус личности. Этот показатель имеет шкалу от 0 до 96 баллов. Чем выше балл, тем больше психосоматических жалоб [63].

АПТ проходило в режиме конфиденциальности с процедурой обезличивания, с целью снижения влияния субъективных факторов присущих АПТ. Процедура обезличивания заключалась в следующем. На втором этапе исследования, после проведенной аппаратной диагностики, каждый ИТР был отнесен в одну из подгрупп (А, Б, В, Г) или группу контроля. Пациент, находясь один в кабинете, самостоятельно заполнял бланки опросников и вкладывал их в папку, содержащую бланки других пациентов.

Для создания сопоставимых подгрупп бланки опросников содержали информацию о возрасте, поле и подгруппе (А, Б, В, Г) или о группе (контроля) пациента. А также бланки содержали номер проводимого АПТ по порядку, то есть «1» – первое АПТ (проведенное до лечения у подгрупп А, Б, В, Г, а для группы контроля проведенное АПТ после отпуска), а «2» – второе АПТ (проведенное после лечения у подгрупп А, Б, В, Г, а для группы контроля проведенное АПТ через 2 недели после выхода из отпуска на работу).

Подведение результатов АПТ осуществлялось в подгруппах (А, Б, В, Г) и в группе контроля.

2.3.2 Диагностика профессионального стресса аппаратным методом

2.3.2.1 Оценка гемодинамики, вегетативной нервной системы и функционального состояния организма

Оценка гемодинамики, ВНС и ФСО проводилась с помощью АПК Симона (Регистрационное удостоверение ФСР 2008/03787 от 22 августа 2018 г.).

АПК Симона применяется для неинвазивного измерения физиологических показателей центральной и периферической гемодинамики, функции дыхания, температуры тела, функциональной активности мозга, активности ВНС и метаболизма. Основными конструктивными элементами АПК Симона являются компьютер и электронно-измерительный блок с 9-ю измерительными модулями (каналами): реокардиограф, электрокардиограф, пульсоксиметр, неинвазивный измеритель АД (сфигмоманометр), термометр, электроэнцефалограф, газовый модуль (капнометр и оксиметр), модуль механики дыхания и метаболограф. Диагностика ведется по 123 показателям и их трендам с использованием 17 осциллограмм и номограмм. АПК Симона применяется у всех категорий амбулаторных и стационарных пациентов, во время любых видов хирургических операций, диспансеризации, беременности, а также у спортсменов [1]. Диагностика базируется на одновременном и продолжительном измерении и оценке показателей трех жизненно важных систем: сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной (центральной и вегетативной) [2].

К обследованию приступали не ранее, чем через 1,5 часа после еды. Обследование пациентов проводилось в помещении с нормальной комнатной температурой, влажностью, приглушенным освещением и отсутствием вредных производственных факторов. Пациент раздевался по пояс и ложился спиной на мягкую кушетку с приподнятым головным концом. На грудную клетку накладывали электроды типа «Skintact» по методике тетраполярной реокардиографии по Кубичеку, на плечо одной руки накладывали манжету измерителя артериального давления, а на палец другой руки надевали датчик

пульсоксиметра. На рисунке 3 изображена диагностика профессионального стресса с помощью АПК Симона.

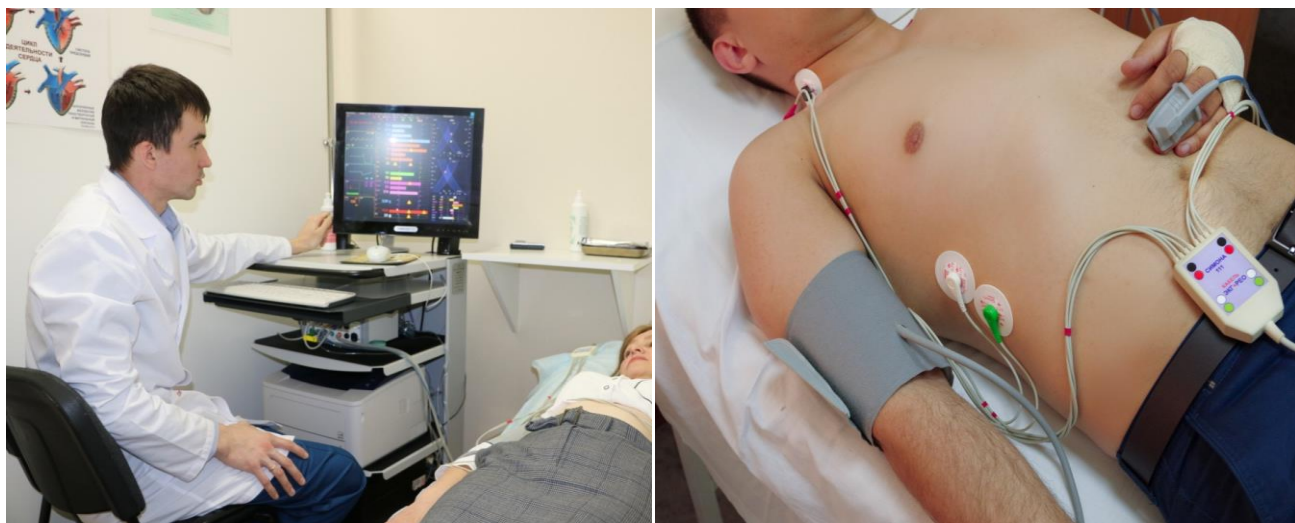


Рисунок 3 – Диагностика профессионального стресса с помощью АПК Симона

Показатели АПК Симона используемые в исследовании:

– ВОЛ – преднагрузка левого желудочка, %. Диапазон нормы равен $\pm 20\%$.

При гиповолемии ВОЛ $< -20\%$, а при гиперволемии ВОЛ $> 20\%$;

– ФВ – фракция выброса левого желудочка. Диапазон нормы равен $60 \pm 3\%$;

– ИНО – сократимость левого желудочка, %. Диапазон нормы равен $\pm 20\%$.

При гипоинотропии ИНО $< -20\%$, а при гиперинотропии ИНО $> 20\%$;

– КДИ – конечный диастолический индекс, $\text{мл}/\text{м}^2$. Диапазон нормы зависит от пола, веса, роста и возраста. При нормоволемии низкий КДИ отражает сниженную диастолическую функцию левого желудочка. При улучшении этой функции КДИ увеличивается;

– ПИПСС – пульсовой индекс периферического сосудистого сопротивления, $10^{-3} \times \text{дин} \times \text{сек} / \text{см}^5 / \text{м}^2$. Диапазон нормы равен $150 \pm 30 \times 10^{-3} \times \text{дин} \times \text{сек} / \text{см}^5 / \text{м}^2$. ПИПСС характеризует постнагрузку;

– УИРЛЖ – ударный индекс работы левого желудочка, $\text{г} \times \text{м} / \text{уд.} / \text{м}^2$. Диапазон нормы зависит от пола, веса, роста и возраста. УИРЛЖ отражает суммарный

баланс волемического статуса и сократимости миокарда левого желудочка. УИРЛЖ коррелирует с работоспособностью индивидуума;

– DO_2I – индекс доставки кислорода, мл/мин/м². Диапазон нормы зависит от пола, веса, роста и возраста;

– СИ – сердечный индекс, л/мин/м². Диапазон нормы равен $3,3 \pm 0,7$ л/мин/м². СИ отражает объем перфузионного кровотока;

– УИ – ударный индекс, мл/уд./м². Диапазон нормы равен 47 ± 9 мл/уд./м²;

– ЧСС – частота сердечных сокращений, 1/мин. Диапазон нормы равен 67 ± 13 1/мин;

– АДср – среднее артериальное давление, мм рт. ст. Диапазон нормы равен 90 ± 18 мм рт. ст. АДср отражает давление крови в прекапиллярах;

– АДс – систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Диапазон нормы равен 115 ± 25 мм рт. ст.;

– АДд – диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. Диапазон нормы равен 75 ± 15 мм рт. ст.;

– ИБ – интегральный баланс, %. Диапазон нормы равен $0 \pm 100\%$. ИБ представляет собой сумму процентных отклонений от нормы показателей центральной и периферической гемодинамики. ИБ характеризует уровень функционирования ССС индивида в покое по сравнению с обычным здоровым человеком такого же пола, возраста, веса и роста. У людей с высоким уровнем здоровья ИБ всегда выше 100%. У спортсменов высокого уровня в спокойном состоянии на пике спортивной формы ИБ может достигать 400 – 700%, а сразу же после соревнований или изнурительных тренировок может опускаться до -400%, но в течение нескольких часов или суток снова возвращается на прежний уровень. По ИБ можно судить об эффективности восстановительных мероприятий и физиологической стоимости нагрузки. У пациентов в критических состояниях ИБ может снижаться до -700%. ИБ суммирует все стрессиндуцированные положительные и отрицательные отклонения от нормы всех 12 показателей центральной и периферической гемодинамики описанных выше.

Физиологическая адаптации при стрессе проявляется увеличением уровня функционирования ССС, что отражается в росте ИБ, а при дистрессе за счет истощения резервов ССС, будет наблюдаться снижение ИБ относительно исходных величин. По динамике ИБ можно судить об эффективности восстановительных мероприятий и физиологической стоимости нагрузки;

– КР – кардиальный резерв, у. е. Диапазон нормы равен $5,0 \pm 1,0$ у. е. КР отражает соотношение продолжительности фаз сердечного цикла. По своей физиологической сущности КР отражает функциональные возможности миокарда. У больных в критических состояниях КР снижается до 1,0 у. е. У хорошо тренированных спортсменов в спокойном состоянии КР может достигать 11,0 у. е., а при максимальных физических нагрузках может снижаться до 1,0 у. е. КР при физических нагрузках расходуется, то есть уменьшается, для поддержания высокого ИБ. После соревнований или тренировок КР всегда ниже, чем у отдохнувшего спортсмена. То есть КР, как и ИБ, отражает физиологическую стоимость нагрузки. После интенсивной или повседневной физической работы КР всегда ниже, чем у отдохнувшего работника;

– АР – адаптационный резерв, у. е. Диапазон нормы равен 500 ± 100 у. е. АР отражает суммарный баланс ИБ и КР. У спортсменов высокого уровня в покое на пике спортивной формы АР может достигать 1500 у. е. После тяжелой физической нагрузки АР может снижаться до 200 у. е., но в течение нескольких часов или суток после отдыха или применения восстановительных методик снова возвращается на прежний уровень. У больных, находящихся в критическом состоянии, АР может снижаться до 50 у. е.;

Для оценки ВНС использовались индекс симпатической активности (ИСА) и индекс напряжения Баевского (ИНБ), измеряемые АПК Симона:

– ИСА – индекс симпатической активности, %. Диапазон нормы равен $50 \pm 20\%$ [2];

– ИНБ – индекс напряжения Баевского, у.е. Диапазон нормы равен 60 ± 30 у. е. и отражает состояние организма, находящегося вне стрессовой ситуации. ИНБ в

диапазоне от 90 до 160 у. е. – отражает состояние организма адаптированного к стрессу, а при значениях ИНБ более 160 у. е. – отражает состояние организма, находящегося в стрессовой ситуации, при которой имеется перенапряжение регуляторных систем [94, 96].

Показатели ИСА и ИНБ дополняют друг друга и достаточно полно отражают текущее функциональное состояние ВНС [19]

2.3.2.2 Способ диагностики стрессоустойчивости

Способ диагностики стрессоустойчивости был разработан на первом этапе исследования. Анализ данных обследований у 2554 пациентов с помощью АПК Симона позволил разработать показатель – индекс стрессоустойчивости (ИСУ) (RU 2742161, А61В 5/02, 24.04.2020).

О стрессоустойчивости пациента можно судить по адекватности реакции механизмов физиологической адаптации при воздействии стрессоров. Адекватность физиологической адаптации можно оценить, используя соотношение активностей ССС и СНС. То есть при адекватной адаптационной реакции рост активности СНС будет сопровождаться увеличением активности ССС, конечным результатом которой является мобилизация энергетических ресурсов. У людей с высокими функциональными резервами организма, например, у спортсменов при повышении активности СНС наблюдается адекватная физиологическая реакция механизмов адаптации и мобилизация энергетических ресурсов, то есть высокая стрессоустойчивость. У людей с наличием ожирения, вредных привычек, острых или хронических заболеваний, то есть с низкими функциональными резервами организма, рост активности СНС будет приводить не к мобилизации энергетических ресурсов, а к прогрессирующему истощению резервов ССС. Данные люди обладают низкой стрессоустойчивостью. Учитывая все многообразие изменений показателей гемодинамики при остром и хроническом стрессе, оптимальным интегральным показателем, характеризующим уровень функциональной активности ССС в

зависимости от пола, роста и веса индивида, является ИБ. Именно он суммирует все стрессиндуцированные положительные и отрицательные отклонения от индивидуальной гендерно-возрастной и весовой нормы всех показателей центральной и периферической гемодинамики.

Для создания способа диагностики стрессоустойчивости из показателей, оценивающих ВНС, был использован ИСА, так как только он имеет четко очерченную шкалу от 0 до 100%, характеризующую отношение активности СНС к общей активности ВНС, причем середина диапазона нормы (нормосимпатикотония), составляющая 50%, приходится на среднее значение шкалы.

Из описанного в первой главе патогенеза ПС следует, что при наличии резервов физиологической адаптации организма вместе с активизацией СНС растет активность ССС, что соответствует первой стадии стресса по Г. Селье. Последующие стадии стресса (вторая и третья) будут проявляться падением активности ССС, характерной для первой стадии, при сохранении высокой активности СНС. То есть при нормальной стрессоустойчивости вместе с увеличением ИСА будет параллельно расти ИБ, а при низкой стрессоустойчивости высокое значение ИСА будет сочетаться с понижением ИБ. Поэтому для диагностики стрессоустойчивости необходимо выбрать именно соотношение ИБ к ИСА потому, что оно позволяет оценить баланс между активностью СНС и ССС.

Следовательно, уравнение ИСУ будет отображаться в виде формулы:

$$\text{ИСУ} = (1000 + \text{ИБ}) / (1,2 \times \text{ИСА} + 40) \quad (8)$$

где

ИСУ – индекс стрессоустойчивости, у. е.,

ИБ – интегральный баланс, %,

ИСА – индекс симпатической активности, %,

1000, 1,2 и 40 – постоянные числовые поправки.

Постоянная числовая поправка «1000» использована для придания положительного значения ИСУ для всего множества возможных отрицательных

значений ИБ. Постоянные числовые поправки «1,2» и «40» введены для увеличения весовой роли ИСА в формуле в связи с введением постоянной числовой поправки «1000». Определение числовых поправок «1,2» и «40» проводилось методом «прямой расстановки весовых коэффициентов» на основе математического анализа базы данных первого этапа исследования на АПК Симона.

Когда баланс между СНС и ССС нормальный и активность обеих систем находится на уровне среднего значения нормы, то и показатели ИСУ, характеризующие стрессоустойчивость, будут на уровне среднего значения нормы. То есть при ИБ равном 0% и ИСА равном 50 у. е., ИСУ по формуле (8) будет равен 10,0 у. е. В качестве пределов нормы ИСУ взято принятое в медицинском аппаратном мониторинге отклонение от среднего значения нормы, равное $\pm 20\%$, то есть $10,0 \pm 2,0$ у. е. или от 8,0 до 12,0 у. е. Классификация стрессоустойчивости по предложенной формуле принимает следующий вид:

- высокая стрессоустойчивость, когда ИСУ больше 12,0 у. е.;
- нормальная стрессоустойчивость, когда ИСУ от 8,0 до 12,0 у. е.;
- низкая стрессоустойчивость, когда ИСУ меньше 8,0 у. е.

В качестве подтверждения состоятельности формулы (8) и классификации ИСУ, из 2554 обследованных выявлен ИТР без вредных привычек, острых и хронических заболеваний и без регулярных занятий физкультурой, у которого обнаружен максимальный ИСА равный 100 % и низкий ИБ равный -245 %, у которого ИСУ по формуле (8) был равен 4,7 у. е. То есть у данного пациента была низкая активность ССС (ИБ равен -245%) и высокая активность СНС (ИСА равный 100%), на основании чего низкий ИСУ, равный 4,7 у. е. информирует о низком уровне стрессоустойчивости. В противоположность этому пациенту выявлен ИТР после отпуска, ведущий здоровый образ жизни, без острых и хронических заболеваний, у которого ИСА равен 30%, ИБ равен 141%, а ИСУ равен 15,0 у. е. То есть у данного пациента был выявлен высокий уровень функционирования ССС (ИБ равный 141%) в условиях отсутствия стресса (ИСА равный 30%), на основании чего большой ИСУ (15,0 у. е.) информирует о

высоком уровне стрессоустойчивости, существенно превышающем верхнюю границу нормы.

Таким образом, у исследуемых пациентов ИСУ, вычисленный по формуле (8), объективно характеризует уровень стрессоустойчивости и показывает существенные отклонения от среднего значения нормы, как в сторону уменьшения до 4,7 у. е. так в сторону увеличения до 15,0 у. е., что позволяет качественно и количественно проводить диагностику стрессоустойчивости.

Физиологическая интерпретация показателя ИСУ следующая. При стрессе активируются КПА, повышается функциональная активность ССС в виде роста ИБ и повышается активность СНС в виде роста ИСА. Данное состояние характеризует нормальную реакцию механизмов адаптации, то есть сохраненную способность организма адекватно реагировать на стресс [25]. Если в формуле (8) будут пропорционально увеличиваться числитель и знаменатель, то ИСУ будет находиться в нормальных пределах и лежать в диапазоне нормы, то есть от 8,0 до 12,0 у. е. Продолжающееся воздействие стрессоров приведет ко второй стадии стресса по Г. Селье, то есть к дистрессу, при которой включаются СПА, сдерживающие КПА и снижающие функционирование ССС. При прогрессирующем снижении функциональных резервов организма стресс переходит от второй к третьей стадии, ведущей к доминированию КПА, приводящих к истощению ССС, то есть к падению ИБ и неспособности организма бороться со стрессом. Таким образом, при дистрессе наблюдается снижение ИБ с одновременным увеличением ИСА. И тогда ИСУ снизится ниже 8,0 у. е. Описанный выше статус объясняется снижением способности организма бороться со стрессом, то есть низкой стрессоустойчивостью.

Люди со стрессассоциированными нарушениями гемодинамики и, как следствие, с низкой стрессоустойчивостью, имеют ИСУ ниже 8,0 у. е. Спортсмены на пике физической формы и при отсутствии стресса имеют низкую активность СНС, что отражается в низком значении ИСА. Одновременно у них присутствует высокая функциональная активность ССС, что отражается в большом значении ИБ. И тогда ИСУ будет выше 12,0 у. е., что соответствует

высокой стрессоустойчивости по предложенной классификации.

Таким образом, разработанный аппаратный способ диагностики стрессоустойчивости по ИСУ объективно отражает уровень стресса и может быть использован для диагностики ПС.

2.4 Усовершенствование оценки стрессоустойчивости по Международной классификации функционирования с помощью индекса стрессоустойчивости

Для объективной оценки стрессоустойчивости и его формализации по домену МКФ d2408 «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная» необходимо использовать разработанный показатель ИСУ и уточненную классификацию стрессоустойчивости по МКФ:

– d2408.0 «Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0-4%». ИСУ 9,8 у. е. и более. Состояние человека, при котором любые по силе и продолжительности стрессоры не вызывают функциональных и органических изменений в организме;

– d2408.1 «Легкие проблемы (незначительные, слабые) – 5-24%». ИСУ 8,0 – 9,7 у. е. Состояние человека соответствующее стрессу, при котором наблюдаются слабые функциональные или органические изменения в организме, то есть организм адаптирован к стрессовой ситуации;

– d2408.2 «Умеренные проблемы (средние, значимые) – 25-49%». ИСУ 6,0 – 7,9 у. е. Состояние человека соответствующее дистрессу, при котором наблюдаются умеренные функциональные или органические изменения в организме, то есть организм находится в состоянии умеренной дезадаптации;

– d2408.3 «Тяжелые проблемы (высокие, интенсивные) – 50-95%». ИСУ 4,0 – 5,9 у. е. Состояние человека соответствующее дистрессу, при котором наблюдаются тяжелые функциональные или органические изменения в организме, то есть организм находится в состоянии тяжелой дезадаптации;

– d2408.4 «Абсолютные проблемы (полные) – 96-100%». ИСУ меньше 3,9 у. е. Состояние человека соответствующее дистрессу, при котором наблюдаются критические функциональные и органические изменения в организме, то есть организм находится в состоянии критической дезадаптации.

Однако и такое уточнение классификации стрессоустойчивости по МКФ не позволяет оценивать людей с высокой стрессоустойчивостью, в отличии от классификации стрессоустойчивости по ИСУ. В таблице 1 представлено сравнение классификаций стрессоустойчивости по МКФ и по ИСУ.

Таблица 1 – Сравнение классификаций стрессоустойчивости по МКФ и по ИСУ

МКФ		ИСУ	
Код	Степень потери стрессоустойчивости	Значение	Позиция в классификации ИСУ
-	-	$\geq 12,1$	высокая
-	-	10,1 – 12,0	нормальная
d2408.0	0 – 4%	9,8 – 10,0	нормальная
d2408.1	5 – 24%	8,0 – 9,7	нормальная
d2408.2	25 – 49%	6,0 – 7,9	низкая
d2408.3	50 – 95%	4,0 – 5,9	низкая
d2408.4	96-100%	$\leq 3,9$	низкая

Таким образом, разработанный аппаратный способ диагностики стрессоустойчивости позволил ликвидировать недостатки классификации МКФ в оценке стрессоустойчивости.

2.5 Обоснование патогенетического лечения профессионального стресса с помощью сочетания транскраниальной электростимуляции и трансцеребрального электрофореза Серотонина адипината

Патогенетическое лечение ПС проводилось с помощью разработанного способа сочетанного применения ТЭС и ТЦЭ СА (RU 2703328, А61N 1/36, 16.10.2019), в котором теоретически обосновано:

- положение электродов;
- доза СА;
- режим и длительность воздействия электрического тока.

Обоснование положения электродов. Оптимальным положением электродов, обеспечивающим подведение электрического тока, а вместе с ним и ионов лекарственных веществ к антиноцицептивной системе, является лобно-сосцевидное положение, используемое при ТЭС [36]. На рисунке 4 изображена схема лобно-сосцевидного положения электродов.



Рисунок 4 – Схема лобно-сосцевидного положения электродов

Известно, ТЦЭ по глазнично-затылочной методике происходит накопление лекарственного препарата в тканях межэлектродной области [82]. В нашем случае при ТЦЭ по лобно-сосцевидной методике накопление СА, очевидно, тоже будет происходить в межэлектродной области, а именно, в зоне антиноцицептивной системы. Из выше сказанного следует, что данное положение электродов может быть использовано для сочетанного применения ТЭС и ТЦЭ СА.

Обоснование дозы Серотонина адипината. Известно, что расход препарата при проведении электрофореза зависит от размера и материала прокладок под электродами. Количество приготавливаемого лекарственного препарата рассчитывают с учетом количества и вида процедур. Расход лекарственного вещества на одну процедуру определяется из расчета 5-10 мл на каждые 100 см² площади матерчатой лекарственной прокладки или 2-3 мл на 100 см² фильтровальной бумаги [82]. В практической физиотерапии дозирование лекарственных веществ, вводимых с помощью электрофореза, осуществляется по силе (или плотности) электрического тока и продолжительности процедуры. Эти параметры зависят от размеров электродов, их расположения, характера и стадии патологического процесса, выбранной методики электрофореза и многих других факторов [82]. Известно, что доля лекарственного вещества, проникающего в организм при помощи электрофореза, составляет 5-10% от используемого при проведении процедуры [11]. Существуют таблицы с расчетом доз для электрофореза, в которых представлена доза СА, составляющая 1.0 мл 1% СА. Однако, учитывая, что в данных таблицах не указана методика лекарственного электрофореза, сила тока, длительность воздействия, размер прокладок, можно сделать вывод, что количество раствора СА, смачивающего прокладки, эмпирическое и не адаптировано к электрофорезу по лобно-затылочной методике [11]. Доза СА, вводимая в организм посредством электрофореза при использовании глазнично-затылочной методики, была рассчитана и составляет 2-4 мг [82]. В описании способа лечения рассеянного склероза доказана безопасность и эффективность ТЦЭ СА, но не указано количество раствора, смачивающего прокладки [83].

С учетом выше изложенного, предлагаем для ТЦЭ СА использовать раствор СА объемом большим, чем в указанных выше табличных данных и равным 2,0 мл 1% раствора (20 мг). Данный объем должен быть достаточный для того, чтобы в организм было введено 2 мг СА, то есть 10 % от общего объема. Таким образом,

будет реализован описанный ранее эффект низкой терапевтической дозы, необходимый при лечении стресса.

Обоснование режима воздействия электрического тока. Постоянный непрерывный электрический ток (гальванический) по сравнению с другими токами оказывает наибольшее электрогенное движение лекарственного препарата [82]. Поэтому для ТЦЭ СА дополнительно к импульсному току был применен постоянный непрерывный электрический ток, в известном соотношении постоянного тока к импульсному как 1:5 [15]. Из литературных данных выбрана длительность следования импульсов 3 мс и сила тока, которая выставляется, начиная с 0,2 мА до появления ощущения легкого покалывания, жжения, отчетливой безболезненной вибрации под электродом, но не более 2 мА [15].

Установлено, что у человека резонансные характеристики возбуждения эндорфинергических структур лежат в диапазоне от 75 до 80 Гц. Максимум возбуждения эндорфинергических структур у большинства популяции составляет 77,5 Гц. Известно, что у пациентов максимумы возбуждения эндорфинергических структур индивидуальные, их определение невозможно выполнить в амбулаторных условиях, поэтому с целью увеличения количества пациентов попадающих в максимумы возбуждения и с целью улучшения эффекта ТЭС применяют не постоянную частоту электрического тока, составляющую 77,5 Гц, а его частотную модуляцию [36]. Применен режим частотной модуляции $\pm 2,5$ Гц, перекрывающий весь диапазон возбуждения эндорфинергических структур.

Интенсивность воздействия при ТЭС ограничивается раздражающим действием электрического тока на кожу в месте наложения электродов. Уменьшение раздражающего действия без уменьшения интенсивности стимуляции достигается использованием биполярных импульсов, получаемых из последовательности монополярных импульсов путем исключения постоянной составляющей спектра импульсной последовательности [36]. В связи с этим был использован биполярный импульсный ток.

Как известно, импульсный ток также как и постоянный ток, обеспечивает электрофоретическое движение лекарственных веществ, а по ряду критериев

(глубина проникновения, распределение в органах и тканях) даже превосходит постоянный ток. Однако для преодоления кожного барьера рекомендовано использовать постоянный электрический ток [82]. Таким образом, при добавлении постоянной составляющей к импульсному току будет сохранена электрофоретическая проникающая способность электрического тока, без снижения эффективности стимуляции эндорфинергических структур головного мозга. Это позволит сочетать процедуры ТЭС с ТЦЭ СА.

Обоснование длительности воздействия. Известно что при воздействии ТЭС через 10-15 минут после начала процедуры происходит выделение β -эндорфина, а пик возбуждения антиноцицептивной системы происходит на 15-20 минуте и заканчивается к 40 минуте [34, 42]. Известно, что средняя длительность электрофореза составляет 10-30 минут [82]. Однако, проведение процедур ТЭС и электрофореза в режиме максимальной продолжительности (40 и 30 минут соответственно) невозможно в рабочее время, поскольку установленный перерыв длится не более 30 минут. Чтобы не занимать лечебной процедурой рабочее время ИТР длительность процедуры составляла 20 минут. Этот период времени достаточен, так он попадает в середину диапазонов продолжительности проведения процедур ТЭС и электрофореза. Поэтому длительность сочетанной процедуры ТЭС и ТЦЭ СА выбрана 20 минут.

Общепринятое лечение с помощью ТЭС и ТЦЭ составляет 10-14 дней ежедневных процедур. Поэтому курс лечения ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА составил 10 процедур, что соответствует литературным данным [15].

Таким образом, процедуры патогенетического лечения ПС с помощью сочетания ТЭС с ТЦЭ СА проходили следующим образом:

Процедура начинается с того что пациента укладывают на кушетку спиной, смачивают водой прокладки катодов, а прокладки анодов смачивают водой и 2 мл 1% раствора СА., включают аппарат для ТЭС, катоды которого накладывают на лобную область, а аноды – на сосцевидные области и выбирают режим воздействия: частота тока 77,5 Гц, частотная модуляция $\pm 2,5$ Гц, длительность следования импульсов 3 мс, импульсный биполярный ток с

добавлением постоянного тока в соотношении 5:1. Сила импульсного тока выставляется, начиная с 0,2 мА и до появления ощущения легкого покалывания, жжения и отчетливой безболезненной вибрации под электродом, но не более 2 мА. Длительность процедуры 20 минут, 1 раз в день, курс 10 процедур.

2.6 Патогенетическое лечение профессионального стресса

При лечении ПС в группах сначала проводили предварительную беседу с пациентом о целях лечения и ожидаемых реакциях и эффектах. Пациенты не были информированы о том, что именно им проводится ТЭС или ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА. Помещение, в котором проводилось лечение, было с нормальной комнатной температурой, влажностью, освещением и отсутствием воздействия вредных производственных факторов.

Лечение во всех подгруппах проводилось с помощью аппарата «Магنون ДКС» (Регистрационное удостоверение ФСР 2011/11238 от 07.12.2015 г.). На рисунке 5 изображен аппарат для проведения ТЭС и ТЦЭ СА «Магنون ДКС».



Рисунок 5 – Аппарат «Магنون ДКС»

У аппарата существует внутренняя память, на которую можно записывать характеристики электрического тока процедуры и длительность воздействия.

Программа разработанной процедуры патогенетического лечения ПС с помощью сочетания ТЭС с ТЦЭ СА предварительно сохранялась в память аппарата. Процедура ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА изображена на рисунках 6, и 7.



Рисунок 6 – Смачивание прокладок 1% раствором Серотонина адипината



Рисунок 7 – Проведение сочетанной процедуры транскраниальной электростимуляции с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината

Медсестра физиотерапевтического кабинета выбирала сохраненную на аппарате программу и выставляла силу постоянного и импульсного тока в соотношении 1:5, начиная с 0,2 мА до появления ощущения легкого покалывания,

жжения, отчетливой безболезненной вибрации под электродом, но не более 2 мА. Лечение в ПГ А и ПГ Б проводилось с помощью ТЭС, а в ПГ В и ПГ Г – ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА. При проведении процедур ТЭС прокладки под электродами смачивались только водой, режим и длительность воздействия электрического тока использовались те же, что и при ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА.

2.7 Методы статистического анализа

Программное обеспечение АПК Симона сравнивает величину измеренных физиологических показателей с индивидуальной нормой, учитывающей вес, рост, пол, возраст и температуру пациента. Для того чтобы нивелировать гендерно-возрастные различия некоторых показателей гемодинамики (КДИ, ПИПСС, УИРЛЖ, DO_2I , СИ, УИ) были использованы не абсолютные значения показателей, а их процентное отклонение от среднего значения индивидуальной нормы, которые обозначили буквой дельта (δ).

Статистический анализ проводился с помощью программы Excel 7.0, по алгоритму, представленному в методических рекомендациях: «методы статистической обработки медицинских данных» российского кардиологического научно-производственного комплекса [30].

Методы статистического анализа данных:

- непараметрические методы (расчет медианы (Me), верхний ($Q3$) и нижний ($Q1$) квартили). Данные представлены в виде $Me (Q1; Q3)$;
- сравнение в двух независимых группах (ПГ А, ПГ Б и ПГ В, ПГ Г) проводилось с применением U-теста Манна-Уитни. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$;
- сравнение в трех независимых группах (группа стресса, группа дистресса и группа контроля) проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,0170$ (учитывая поправку на множественные сравнения) [84];
- сравнение количественных признаков в двух зависимых группах (группа контроля, ПГ А, ПГ Б, ПГ В, ПГ Г до и после лечения) проводилось с применением критерия Вилкоксона. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Общая характеристика пациентов

Перед включением в исследование проведено обследование, включающее измерение показателей гемодинамики, ФСО и ВНС с помощью АПК Симона у 1063 работников АО «НПО «СПЛАВ» имени А. Н. Ганичева», подверженных ПС, а также у 472 спортсменов разных видов спорта и квалификации и у 1019 стационарных и амбулаторных больных.

Оценка по критериям включения проводилась на втором этапе исследования у 1063 работников АО «НПО «СПЛАВ» имени А. Н. Ганичева».

Включено в исследование 287 ИТР.

Критерии не включения были зафиксированы у 102 пациентов:

- наличие острых или хронических заболеваний у 42 пациентов;
- наличие вредных привычек у 34 пациентов;
- наличие ожирения 1 степени и выше (ИМТ>30) у 15 пациентов;
- отказ от участия у 11 пациентов.

Критерии исключения зафиксированы у 25 пациентов:

- ни у одного пациента не было зафиксировано жалоб на непереносимость лечения;
- появление заболеваний в период исследования у 12 пациентов;
- командировка в период исследования у 13 пациентов.

В исследование включено 160 пациентов (мужчин 80, женщин 80). Средний возраст составил 40,2 (31,5; 51,5) лет.

В группу стресса и группу дистресса было включено по 64 пациента, а в группу контроля – 32 пациента. Мужчины и женщины во всех группах сравнивались отдельно. После стратифицированной рандомизации получено 3 группы пациентов.

Таблица 2 – Характеристика пациентов в группах

Показатели	Группы		
	Стресса (n=64)	Дистресса (n=64)	Контроля (n=32)
Возраст, лет, Me (Q1, Q3)	40,2 (32,2; 50,4)	40,6 (30,2; 51,1)	39,8 (31,8; 52,6)*
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1, Q3)	26,2 (21,5; 29,0)	25,5 (21,6; 28,8)	23,7 (20,8; 29,3)*
Пол, м/ж	32/32	32/32	16/16

Примечание: * $p > 0,05$ – достоверность различий между тремя группами с применением критерия Краскела-Уоллиса.

Проведен статистический анализ с применением критерия Краскела-Уоллиса в трех независимых группах. Статистически достоверных гендерно-возрастных и антропометрических различий в группах нет ($p > 0,05$) (таблица 2).

3.2 Влияние напряженности труда на развитие профессионального стресса

Проведен анализ влияния напряженности трудовой деятельности в течение двух недель работы пациентов. Для этого в группе контроля проведено сравнение показателей гемодинамики в таблице 3 и показателей ВНС, ФСО, АПТ и ИСУ в таблице 4, полученных на втором этапе исследования (после отпуска) и на четвертом этапе исследования (через две недели после выхода из отпуска на работу). Методом Манна-Уитни проведено сравнение показателей, полученных на втором этапе исследования, между мужчинами и женщинами, с показателями на четвертом этапе исследования у тех же мужчин и женщин. С помощью критерия Вилксона проведен сравнительный анализ тех же самых показателей у мужчин на втором этапе и на четвертом этапе исследования, такое же сравнение проведено у женщин.

Таблица 3 – Показатели гемодинамики в группе контроля после отпуска и через две недели после выхода на работу, Me (Q1, Q3)

Показатели	Группа контроля					
	Мужчины			Женщины		
	После отпуска	Через две недели	@	После отпуска	Через две недели	@
ВОЛ, %	12 (5; 18)	18 (15; 21)	<0,05	5 (-3;13)*	10 (6;15)	<0,05
ФВ, %	61 (56; 63)	61 (57; 64)	>0,05	60 (56;64)*	61 (58;63)	>0,05
ИНО, %	4 (-2, 10)	7 (3, 12)	<0,05	1 (-4, 8)*	6 (3, 10)	<0,05
δКДИ, %	12 (10; 15)	15 (10; 20)	<0,05	12 (10; 15)*	15 (12; 18)	<0,05
δПИПСС, %	-15 (-13;-17)	-18 (-14;-22)	<0,05	-5 (-13;-17)*	-15 (-11;-20)**	<0,05
δУИРЛЖ, %	17 (10;24)	20 (17;23)	<0,05	9 (2;18)*	18 (14;22)	<0,05
δDO ₂ I, %	3 (-2; 8)	8 (4; 12)	<0,05	9 (4; 14)*	14 (9; 18)**	<0,05
δСИ, %	3 (-2; 7)	9 (5; 14)	<0,05	-1 (-6; 7)*	12 (5; 19)**	<0,05
δУИ, %	10 (4; 22)	18 (10; 26)	<0,05	4 (0; 8)*	10 (2; 18)**	<0,05
ЧСС, 1/мин	63 (58; 66)	68 (62; 72)	<0,05	68 (64; 72)*	71 (66; 74)	<0,05
АДср, мм рт. ст.	87 (81; 95)	90 (78; 98)	>0,05	84 (75; 93)*	85 (78; 93)	>0,05
АДс, мм рт. ст.	118 (107; 130)	120 (105; 132)	>0,05	114 (102; 128)*	116 (106; 129)**	>0,05
АДд, мм рт. ст.	73 (68; 78)	75 (62; 82)	>0,05	69 (62; 76)*	70 (65; 75)**	>0,05

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между мужчинами и женщинами после отпуска, определенная методом Манна-Уитни; ** $p < 0,05$ – достоверность различий между мужчинами и женщинами через две недели работы, определенная методом Манна-Уитни; @ – p -критерий Вилксона достоверность различий показателей после отпуска и через две недели работы.

Таблица 4 – Показатели функционального состояния организма, вегетативной нервной системы и анкетного психологического тестирования в группе контроля после отпуска и через две недели после выхода на работу, Me (Q1, Q3)

Показатели	Группа контроля					
	Мужчины			Женщины		
	После отпуска	Через две недели	@	После отпуска	Через две недели	@
ИБ, %	80 (45; 135)	122 (98; 144)	<0,05	83 (68; 98)*	98 (88; 12)**	<0,05
КР, %	5,75 (5,50; 5,98)	5,68 (5,48; 5,91)	>0,05	5,40 (5,25; 5,52)*	5,38 (5,20; 5,53)**	>0,05
АР, у. е.	625 (565; 682)	644 (609; 694)	<0,05	561 (530; 592)*	593 (553; 623)**	<0,05
ИСА, %	51 (45; 55)	57 (50; 63)	<0,05	51 (44; 57)	56 (50; 62)	<0,05
ИНБ, у. е.	60 (49; 65)	82 (79; 95)	<0,05	61 (53; 67)	88 (82; 97)	<0,05
ИСУ, у. е.	10,9 (10,5; 11,2)	10,3 (9,5; 11,4)	<0,05	10,4 (10,1; 10,8)	10,1 (9,7; 11,2)	<0,05
САН, балл	5,4 (4,8; 6,0)	5,3 (4,6; 5,8)	>0,05	5,2 (4,7; 5,7)*	5,1 (4,6; 5,5)	>0,05
ГО, балл	2,1 (0,5; 3,8)	2,0 (0,6; 3,7)	>0,05	3,0 (1,0; 4,1)*	3,1 (1,2; 4,2)	>0,05
PSM-25, балл	36,0 (32,4; 42,2)	36,4 (32,3; 42,0)	>0,05	40,2 (34,6; 46,5)*	51,2 (44,4; 58,6)	<0,05

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между мужчинами и женщинами после отпуска, определенная методом Манна-Уитни; ** $p < 0,05$ – достоверность различий между мужчинами и женщинами через две недели работы, определенная методом Манна-Уитни; @ – p -критерий Вилксона достоверность различий показателей после отпуска и через две недели работы.

Был проведен сравнительный анализ полученных данных у мужчин в группе контроля после отпуска и через две недели после выхода из отпуска на работу, который показал:

– повышение медианы следующих показателей: ВОЛ, ИНО, δКДИ,

δ УИРЛЖ, δ DO₂I, δ СИ, δ УИ, ЧСС, ИБ, АР, ИСА, ИНБ ($p < 0,05$);

– снижение медианы следующих показателей: δ ПИПСС, ИСУ ($p < 0,05$);

– отсутствие статистически значимых различий следующих показателей: ФВ, АДср, АДс, АДд, КР, САН, ГО, PSM-25 ($p > 0,05$).

Был проведен сравнительный анализ полученных данных у женщин в группе контроля после отпуска и через две недели после выхода из отпуска на работу, который показал:

– повышение медианы следующих показателей: ВОЛ, ИНО, δ КДИ, δ УИРЛЖ, δ DO₂I, δ СИ, δ УИ, ЧСС, ИБ, АР, ИСА, ИНБ, PSM-25 ($p < 0,05$);

– снижение медианы следующих показателей: δ ПИПСС, ИСУ ($p < 0,05$);

– отсутствие статистически значимых различий следующих показателей: ФВ, АДср, АДс, АДд, КР, САН, ГО ($p > 0,05$).

После отпуска у мужчин по сравнению с женщинами были выявлены:

– более высокая медиана следующих показателей: ВОЛ, ИНО, δ КДИ, δ УИРЛЖ, δ DO₂I, δ СИ, δ УИ, АДср, АДс, АДд, ИБ, КР, АР, ИСУ ($p < 0,05$);

– более низкая медиана следующих показателей: δ ПИПСС, ЧСС, ГО, PSM-25 ($p < 0,05$);

– отсутствие статистически значимых различий следующих показателей: ФВ, ИНБ, САН, ИСА ($p > 0,05$).

Через две недели после выхода из отпуска на работу у мужчин по сравнению с женщинами выявлены:

– более высокая медиана следующих показателей: δ DO₂I, δ СИ, δ УИ, АДср, АДс, АДд, ИБ, КР, АР, ИСУ, САН ($p < 0,05$);

– более низкая медиана следующих показателей: δ ПИПСС, ГО, PSM-25 ($p < 0,05$);

– отсутствие статистически значимых различий следующих показателей: ВОЛ, δ КДИ, ИНО, ФВ, δ УИРЛЖ, ЧСС, ИСА, ИНБ, САН, ИСУ ($p > 0,05$).

Таким образом, все исследуемые показатели пациентов в группе контроля после отпуска находились в диапазоне нормы. Однако у мужчин при той же активности СНС (ИСА) отмечалась большая активность ССС (ИБ). Мужчины при

выходе на работу не испытывали стресс, но большая активность ССС (ИБ) позволяла им лучше адаптироваться к стрессорам, о чем свидетельствовала более высокая стрессоустойчивость (ИСУ). Состояние адаптации ССС к стрессу характеризовалось повышением объема циркулирующей крови (ВОЛ), сократимости миокарда (ИНО), снижением сосудистого сопротивления (ПИПСС), увеличением перфузионного кровотока (СИ) и, как следствие, повышением доставки кислорода (DO_2I). Более высокие резервы сердца (КР) позволили мужчинам обеспечивать адаптацию организма на более высоком уровне, чем у женщин. Стрессоустойчивость (ИСУ) оказалась выше у мужчин, чем у женщин. Данные АПТ показали, что у женщин более высокий уровень стресса и больше психосоматических жалоб по сравнению с мужчинами. Отсутствие ухудшения показателей АПТ у мужчин через две недели работы позволяют сделать вывод, что ухудшение самочувствия появляется позже, чем ухудшение показателей аппаратной диагностики. Реакция ССС и ВНС на кратковременный стрессор у мужчин и женщин оказалась одинаковой.

После отпуска мужчины и женщины группы контроля по уточненной МКФ имели код d2408.0 «Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0-4%» (рисунок 8).

Через две недели после выхода из отпуска на работу пациенты группы контроля распределены по уточненной МКФ следующим образом: у 25,0% мужчин и женщин появились d2408.1 «Легкие проблемы (незначительные, слабые) 5 – 24%» и у 6,25% мужчин и женщин появились d2408.2 «Умеренные проблемы (средние, значимые) 25-49%». Таким образом, суммарно у 31,25% исследуемых мужчин и женщин наблюдалось ухудшение стрессоустойчивости (рисунок 8).

Все выше перечисленное доказывает, что функциональная диагностика с помощью АПК Симона позволяет проводить раннюю объективную и количественную диагностику ПС по уровню стрессоустойчивости измеренной показателем ИСУ.

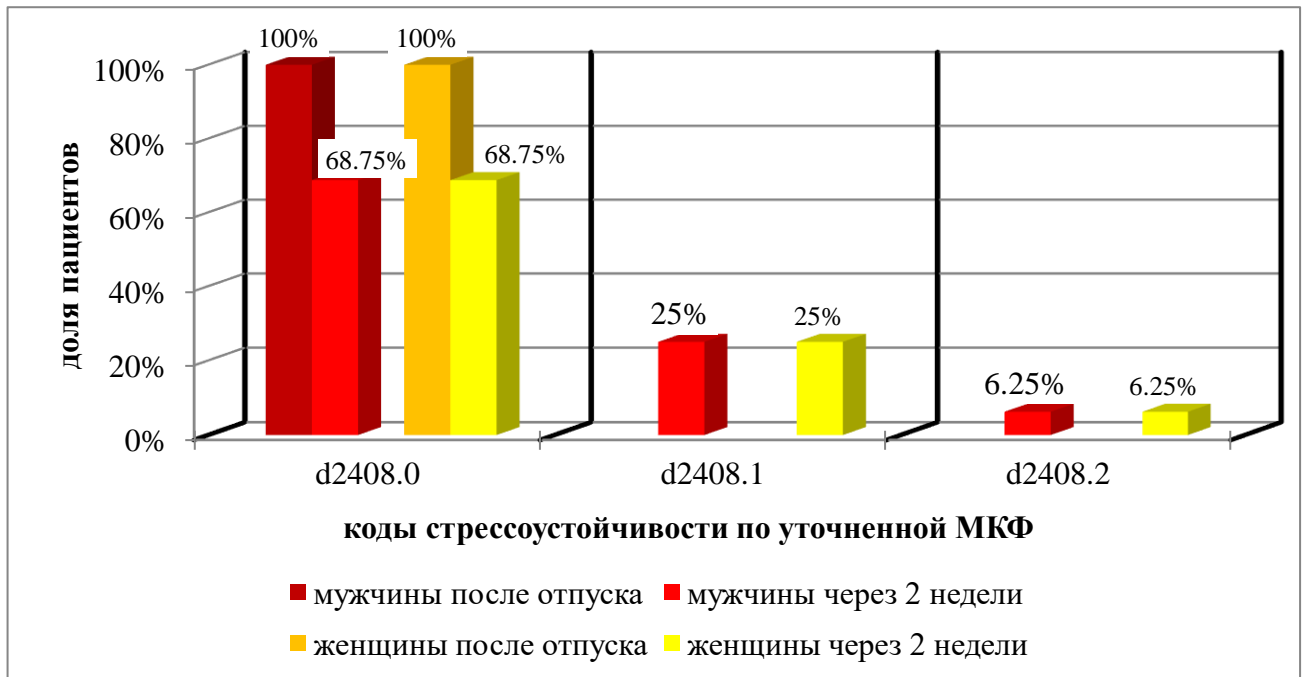


Рисунок 8 – График динамики стрессоустойчивости по уточненной МКФ у мужчин и женщин в группе контроля

Таким образом, две недели умственного напряженного труда может привести к развитию ПС у ИТР.

3.3 Показатели гемодинамики, вегетативной нервной системы, функционального состояния организма, анкетного психологического тестирования и индекса стрессоустойчивости при профессиональном стрессе

3.3.1 Сравнительный анализ пациентов группы стресса и группы контроля

На втором этапе исследования с помощью статистического анализа двух независимых групп непараметрическим методом (Манна-Уитни) было проведено сравнение изученных показателей (таблицы 5 и 6) между группой контроля и группой стресса.

Таблица 5 – Показатели гемодинамики в группе стресса и в группе контроля,
Me (Q₁, Q₃)

Показатели	Группа стресса		Группа контроля	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
ВОЛ, %	13 (5; 18)	20 (15; 24) **	12 (5; 18)	5 (-3; 13)*
ФВ, %	61 (58; 63)	61 (58; 64)	61 (56; 63)	60 (56; 64)
ИНО, %	21 (15; 25)	25 (18; 28)**	4 (-2; 10)*	1 (-4; 8)*
δКДИ, %	24 (18; 27)	25 (16; 29)	12 (10; 15)*	2 (10; 15)*
δПИПСС, %	-18 (-23; -10)	-19 (-25; -12)	-15 (-13; -17)*	-5 (-13; -17)*
δУИРЛЖ, %	33 (23; 40)	36 (22; 44)	17 (10; 24)*	9 (2; 18)*
δDO ₂ I, %	22 (16; 26)	36 (25; 44)**	3 (-2; 8)*	9 (4; 14)*
δСИ, %	23 (16; 28)	38 (22; 48)**	3 (-2; 7)*	-1 (-6; 7)*
δУИ, %	31 (22; 44)	28 (18; 40)	10 (4; 22)*	4 (0; 8)*
ЧСС, 1/мин	66 (60; 72)	74 (69; 82)**	63 (58; 66)	68 (64; 72)*
АДср, мм рт. ст.	93 (82; 102)	88 (76; 94)	87 (81; 95)	84 (75; 93)
АДс, мм рт. ст.	122 (115; 135)	118 (100; 129)	118 (107; 130)	114 (102; 128)
АДд, мм рт. ст.	78 (65; 82)	71 (64; 76)	73 (68; 78)	69 (62; 76)

Примечание: *p<0,05 достоверность различий между мужчинами групп стресса и контроля и женщинами групп стресса и контроля, определенная методом Манна-Уитни; **p<0,05 – достоверность различий в группе стресса между мужчинами и женщинами, определенная методом Манна-Уитни.

Таблица 6 – Показатели функционального состояния организма, вегетативной нервной системы и анкетного психологического тестирования в группе стресса и в группе контроля, Me (Q₁, Q₃)

Показатели	Группа стресса		Группа контроля	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
ИБ, %	204 (155, 236)	226 (145, 256)**	80 (25, 135)*	83 (68, 112)*
КР, %	5,5 (5,0; 5,8)	4,6 (4,3; 4,9)	5,7 (5,5; 5,9)*	5,4 (5,2; 5,5)*
АР, у. е.	661 (583; 711)	588 (497; 609)**	625 (565; 682)*	573 (535; 632)*
ИСА, %	80 (75; 85)	82 (74; 87)	51 (45; 55)*	51 (44; 57)*
ИНБ, у. е.	183 (152; 210)	168 (136; 206)**	60 (49; 65)*	61 (53; 67)*
ИСУ, у. е.	8,8 (8,1; 9,5)	8,9 (8,1; 9,7)	10,7 (10,2; 12,2)*	10,4 (10,1; 11,7)*
САН, балл	5,2 (4,8; 5,6)	4,8 (4,6; 5,1)	6,2 (5,8; 6,6)	5,6 (5,0; 6,2)
ГО, балл	4,1 (2,8; 5,2)	6,0 (4,2; 8,2)	2,1 (0,5; 3,8)	3,0 (1,0; 4,1)
PSM-25, балл	50 (40; 58)	64 (54; 74)	36 (32; 42)*	40 (34; 46)*

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между мужчинами групп стресса и контроля и женщинами групп стресса и контроля, определенная методом Манна-Уитни; ** $p < 0,05$ – достоверность различий в группе стресса между мужчинами и женщинами, определенная методом Манна-Уитни.

Был проведен сравнительный анализ полученных данных у мужчин группы контроля и группы стресса. В группе стресса были выявлены:

– более высокая медиана следующих показателей: ИНО, δ КДИ, δ УИРЛЖ, δ DO2I, δ СИ, δ УИ, ИБ, АР, ИСА, ИНБ, PSM-25 ($p < 0,05$);

– более низкая медиана следующих показателей: δ ПИПСС, КР, ИСУ

($p < 0,05$);

– отсутствие статистически значимых различий следующих показателей: ВОЛ, ФВ, ЧСС, АДср, АДс, АДд, САН, ГО ($p > 0,05$).

Был проведен сравнительный анализ данных женщин группы контроля и группы стресса. В группе стресса были выявлены:

– более высокая медиана следующих показателей: ВОЛ, ИНО, δ КДИ, δ УИРЛЖ, δ DO₂I, δ СИ, δ УИ, ЧСС, ИБ, АР, ИСА, ИНБ, PSM-25 ($p < 0,05$);

– более низкая медиана следующих показателей: δ ПИПСС, КР, ИСУ ($p < 0,05$);

– отсутствие статистически значимых различий следующих показателей: ФВ, АДср, АДс, АДд, САН, ГО ($p > 0,05$).

При анализе гендерных различий исследуемых показателей у пациентов в группе стресса были выявлены:

– более низкая медиана тех же показателей у мужчин в отличие от женщин: ВОЛ, ИНО, δ DO₂I, δ СИ, ЧСС, ИБ, PSM-25, ИНБ ($p < 0,05$);

– более высокая медиана следующих показателей у мужчин в отличие от женщин: АДср, АДс, АДд, КР, АР ($p < 0,05$);

– отсутствие статистически значимых различий следующих показателей: δ КДИ, δ ПИПСС, δ УИРЛЖ, δ УИ, ФВ, δ ПИПСС, САН, ГО, ИСА, ИСУ ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ изученных показателей в группах стресса и контроля показал, что при стрессе у женщин, как и у мужчин, определяется гипергемодинамия, однако у женщин отмечен больший прирост перфузионного кровотока, чем у мужчин. В ответ на стрессор у мужчин и у женщин наблюдается увеличение показателей сократимости миокарда, повышение объема циркулирующей крови, снижение сосудистого сопротивления, и, как следствие, увеличение доставки кислорода, которая, в свою очередь, обеспечивает высокий уровень метаболизма при стрессе. АПТ показало, что у мужчин, как и у женщин, сохранилось нормальное самочувствие, отсутствовали психосоматические жалобы и был низкий уровень стресса. У женщин, в отличие от мужчин, наблюдался более низкий уровень ФСО и стресса. Стрессоустойчивость как у

мужчин, так и у женщин снизилась, но сохранилась в диапазоне нормальных значений.

С патофизиологической точки зрения состояние организма при стрессе можно объяснить включением КПА, ведущих к повышению активности СНС и ССС. Это приводит к переходу организма на повышенный уровень метаболизма с небольшими снижениями функциональных резервов и стрессоустойчивости. Поэтому сотрудники не отмечают ухудшения самочувствия, но отмечают ощущение легкого стресса.

3.3.2 Сравнительный анализ пациентов группы стресса и группы дистресса

На втором этапе исследования с помощью статистического анализа двух независимых групп непараметрическим методом Манна-Уитни проведено сравнение изученных показателей (таблицы 7 и 8) между группой стресса и группой дистресса.

Был проведен сравнительный анализ полученных данных у мужчин группы стресса и группы дистресса. В группе дистресса были выявлены:

- более высокая медиана следующих показателей: δ ПИПСС, АДср, АДс, АДд, ИСА, ИНБ, ГО, PSM-25 ($p < 0,05$);
- более низкая медиана следующих показателей: ВОЛ, ФВ, ИНО, δ КДИ, δ УИРЛЖ, δ DO2I, δ УИ, δ СИ, ИБ, КР, АР, ИСУ, САН ($p < 0,05$);
- отсутствие статистически значимых различий ЧСС ($p > 0,05$).

Был проведен сравнительный анализ показателей женщин группы стресса и женщин группы дистресса. В группе дистресса были выявлены:

- более высокая медиана следующих показателей: δ ПИПСС, ЧСС, АДср, АДс, АДд, ИСА, ИНБ, ГО, PSM-25 ($p < 0,05$);
- более низкая медиана следующих показателей: ВОЛ, ФВ, ИНО, δ КДИ, δ УИРЛЖ, δ DO2I, δ СИ, δ УИ, ИБ, КР, АР, ИСУ, Δ ИСУ, САН ($p < 0,05$).

Таблица 7 – Показатели гемодинамики в группе дистресса и в группе стресса, Ме (Q₁, Q₃)

Показатели	Группа дистресса		Группа стресса	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
ВОЛ, %	4 (-5; 10)	4 (-3; 10)	13 (5; 18)*	20 (15; 24)*
ФВ, %	54 (51; 56)	54 (52; 56)	61 (58; 63)*	61 (58; 64)*
ИНО, %	0 (-6, 8)	1 (-6, 8)	21 (15, 25)*	25 (18, 28)*
δКДИ, %	2 (-4; 10)	-1 (-6; 12)	24 (18; 27)*	25 (16; 29)*
δПИПСС, %	-8 (-15; -4)	-12 (-17; -9)**	-18 (-23; -10)*	-19 (-25; -12)*
δУИРЛЖ, %	-7 (-14; 5)	0 (-10; 8)**	33 (23; 40)*	36 (22; 44)*
δDO ₂ I, %	-6 (-14; 4)	4 (-6; 12)**	22 (16; 26)*	36 (25; 44)*
δСИ, %	-3 (-10; 8)	7 (2; 12)**	23 (16; 28)*	38 (22; 48)*
δУИ, %	1 (-12; 10)	0 (-8; 6)	31 (22; 44)*	28 (18; 40)*
ЧСС, 1/мин	68 (62; 72)	79 (75; 84)**	66 (60; 72)	74 (69; 82)*
АДср, мм рт. ст.	98 (90; 105)	94 (85; 100)**	93 (82; 102)*	88 (76; 94)*
АДс, мм рт. ст.	130 (122; 142)	128 (118; 138)	122 (115; 135)*	118 (100; 129)*
АДд, мм рт. ст.	81 (75; 86)	76 (69; 81)**	78 (65; 82)*	71 (64; 76)*

Примечание: *p<0,05 – достоверность различий между мужчинами группы стресса и группы дистресса и женщинами группы стресса и группы дистресса, определенная методом Манна-Уитни; **p<0,05 – достоверность различий в группе дистресса между мужчинами и женщинами, определенная методом Манна-Уитни.

Таблица 8 – Показатели функционального состояния организма, вегетативной нервной системы и анкетного психологического тестирования в группе дистресса и в группе стресса, Me (Q₁, Q₃)

Показатели	Группа дистресса		Группа стресса	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
ИБ, %	-16 (-88, 52)	2 (-64, 59)**	204 (155, 236)*	226 (145, 256)*
КР, %	4,8 (4,5; 5,1)	4,4 (4,1; 4,6)**	5,5 (5,0; 5,8)*	4,6 (4,3; 4,9)*
АР, у. е.	473 (408;536)	438 (381; 489)**	661 (583; 711)*	588 (497; 609)*
ИСА, %	88 (79; 96)	90 (83; 97)	80 (75; 85)*	82 (74; 87)*
ИНБ, у. е.	211 (173; 249)	204 (162; 254)**	183 (152; 210)*	168 (136; 206)*
ИСУ, у. е.	6,8 (5,9;7,8)	6,8 (5,9; 7,6)	8,8 (8,1; 9,5)*	8,9 (8,1; 9,7)*
САН, балл	3,8 (3,2; 4,4)	3,0 (2,6; 3,4)**	5,2 (4,8; 5,6)*	4,8 (4,6; 5,1)*
ГО, балл	12,6 (14,2; 18,3)	21,2 (18,1; 24,4)**	4,1 (2,8; 5,2)*	6,0 (4,2; 8,2)*
PSM-25, балл	90 (70; 110)	95 (74; 116)**	50 (40; 58)*	65 (54; 74)*

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между мужчинами группы стресса и группы дистресса и женщинами группы стресса и группы дистресса, определенная методом Манна-Уитни; ** $p < 0,05$ – достоверность различий в группе дистресса между мужчинами и женщинами, определенная методом Манна-Уитни.

При анализе гендерных различий показателей в группе дистресса были выявлены:

– более низкая медиана у мужчин по сравнению с женщинами следующих показателей: δ УИРЛЖ, δ DO2I, δ СИ, ЧСС, ИБ, ГО, PSM-25 ($p < 0,05$);

– более высокая медиана у мужчин по сравнению с женщинами следующих

показателей: δ ПИПСС АДср, АДд, КР, АР, ИНБ, САН ($p < 0,05$);

– отсутствие статистически значимых различий между мужчинами и женщинами следующих показателей: ВОЛ, ФВ, ИНО, δ КДИ, δ УИ, АДс, ИСА, ИСУ ($p > 0,05$).

Таким образом, можно сделать вывод, что переход от стресса к дистрессу проявляется повышением активности СНС и ухудшением активности ССС. Ухудшение активности ССС при дистрессе проявлялось переходом гипергемодинамии, наблюдаемой при стрессе, к нормогемодинамии, особенностью которой является то, что в пределах нормы была снижена сократимость миокарда, было повышено сосудистое сопротивление и АД. То есть наблюдалась неадекватная компенсаторная реакция ССС в ответ на стрессор, так как уровень доставки кислорода хоть и находился в диапазоне нормы, но его «нормальное» значение не соответствовало высоким потребностям организма в энергии при воздействии стрессора. Именно поэтому, помимо низкого уровня показателей ФСО, увеличилось количество психосоматических жалоб, повысился уровень стресса и ухудшилось самочувствие. То есть организм находился в состоянии поддержания всех функций в изменившихся условиях среды (энантиостаз) и испытывал аллостатическую нагрузку. «Плата» за это состояние – снижение стрессоустойчивости. Снижение ФСО обусловлено истощением резервов организма на фоне длительного пребывания ССС в состоянии повышенной активности. При переходе от стресса к дистрессу как у мужчин, так и у женщин, наблюдаются одинаковые тенденции в изменении показателей гемодинамики и СНС. Особенностью гемодинамики при дистрессе у женщин является нормогемодинамия с более высокими показателями ЧСС, сосудистого сопротивления, перфузионного кровотока и доставки кислорода при более низкой активности СНС. У женщин показатели функционального состояния организма хуже, чем у мужчин, поэтому они имеют больший уровень стресса, большее количество психосоматических жалоб и хуже самочувствие.

3.4 Транскраниальная электростимуляция и трансцеребральный электрофорез Серотонина адипината в лечении профессионального стресса

После стратифицированной рандомизации было получено четыре подгруппы пациентов (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика пациентов в подгруппах стресса и дистресса

Показатели	Группа стресса		Группа дистресса	
	Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа В	Подгруппа Г
Возраст, лет, Me (Q1, Q3)	41,8 (34,0; 51,4)	39,6 (31,0; 49,4)*	39,2 (30,1; 52,4)	42,1 (30,2; 51,1)**
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1, Q3)	25,4 (21,5; 29,2)	26,7 (21,2; 28,8)*	26,5 (21,6; 28,4)	25,8 (22,2; 28,6)**
Пол, м/ж	16/16	16/16	16/16	16/16

Примечание: * $p > 0,05$ – достоверность различий между подгруппами А и Б, определенная методом Манна-Уитни; ** $p > 0,05$ – достоверность различий между подгруппами В и Г, определенная методом Манна-Уитни.

Проведен статистический анализ с применением метода Манна-Уитни, выявлено отсутствие различий по ИМТ и гендерно-возрастных различий во всех подгруппах ($p > 0,05$).

На четвертом этапе исследования был проведен статистический анализ с применением метода Манна-Уитни, который не выявил различий между ПГ А и ПГ Б, а также между ПГ В и ПГ Г в показателях гемодинамики, ФСО, ВНС и АПТ до лечения ($p > 0,05$). Это означает, что по данным показателям до лечения ПГ А сопоставима с ПГ Б, а ПГ В сопоставима с ПГ Г.

3.4.1 Лечение стресса транскраниальной электростимуляцией и транскраниальной электростимуляцией в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината

В таблицах 10 и 11 представлены данные аппаратного обследования и АПТ до и после проведенного лечения в подгруппах стресса (ПГ А и ПГ В).

Таблица 10 – Показатели гемодинамики до и после лечения в подгруппах стресса, Ме (Q1, Q3)

Показатель	Подгруппа А				Подгруппа Б			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	До ТЭС	После ТЭС	До ТЭС	После ТЭС	До ТЭС +ТЦЭ СА	После ТЭС +ТЦЭ СА	До ТЭС +ТЦЭ СА	После ТЭС +ТЦЭ СА
ВОЛ, %	14 (6; 20)	4 (0; 7) [@]	21 (14; 23)	2 (0; 4) [@]	12 (4; 16)	4 (2; 8) [@]	19 (15; 26)	4 (0; 8) [@]
ФВ, %	62 (58; 64)	62 (58; 64)	61 (58; 64)	61 (58; 64)	60 (54; 63)	60 (54; 63)	60 (57; 63)	61 (56; 64)
ИНО, %	20 (14; 24)	6 (3; 12) [@]	26 (17; 26)	5 (3; 8) [@]	21 (15; 25)	4 (2; 6) [@]	24 (18; 29)	6 (2; 7) [@]
δКДИ, %	23 (17; 26)	6 (0; 12) [@]	26 (17; 30)	5 (3; 8) [@]	23 (19; 28)	2 (-2; 4) ^{*@}	25 (15; 28)	4 (0; 8) [@]
δПИПСС, %	14 (6; 20)	4 (0; 7) [@]	21 (14; 23)	2 (0; 4) [@]	12 (4; 16)	4 (2; 8) [@]	19 (15; 26)	4 (0; 8) [@]
δУИРЛЖ, %	62 (58; 64)	62 (58; 64) [@]	61 (58; 64)	61 (58; 64) [@]	60 (54; 63)	60 (54; 63) [@]	60 (57; 63)	61 (56; 64) [@]
δDO ₂ , %	22 (16; 26)	12 (8; 14) [@]	36 (25; 44)	16 (10; 22) [@]	22 (16; 26)	5 (0; 10) ^{*@}	36 (25; 44)	12 (6; 18) ^{**@}
δСИ, %	23 (16; 28)	10 (6; 14) [@]	38 (22; 48)	18 (14; 22) [@]	23 (16; 28)	6 (2; 10) ^{*@}	38 (22; 48)	14 (10; 18) ^{**@}
δУИ, %	31 (22; 44)	8 (4; 12) [@]	28 (18; 40)	14 (10; 18) [@]	31 (22; 44)	4 (0; 8) ^{*@}	28 (18; 40)	10 (6; 14) ^{**@}
ЧСС, 1/мин	66 (60; 72)	64 (60; 68)	74 (69; 82)	66 (62; 72) [@]	66 (60; 72)	65 (61; 67)	74 (69; 82)	65 (61; 69) [@]
АДср, мм рт. ст.	93 (82; 102)	85 (79; 92) [@]	87 (76; 94)	81 (72; 86) [@]	93 (82; 102)	87 (80; 96) [@]	88 (76; 94)	83 (74; 90) [@]
АДс, мм рт. ст.	122 (115; 135)	120 (112; 132)	118 (100; 129)	115 (98; 122)	122 (115; 135)	121 (116; 132)	118 (100; 129)	115 (98; 126)
АДд, мм рт. ст.	78 (65; 82)	68 (62; 72) [@]	71 (64; 76)	64 (60; 68) [@]	78 (65; 82)	71 (62; 78) [@]	71 (64; 76)	67 (62; 72) [@]

Примечание: * – $p < 0,05$ достоверность различий между мужчинами ПГ А и мужчинами ПГ Б после лечения, определенная методом Манна-Уитни; ** – $p < 0,05$ достоверность различий между женщинами ПГ А и женщинами ПГ Б после лечения, определенная методом Манна-Уитни; @ – $p < 0,05$ р-критерий Вилксона достоверность различий между показателем до лечения и показателем после лечения.

Таблица 11 – Показатели функционального состояния организма, вегетативной нервной системы и анкетного психологического тестирования до и после лечения в подгруппах стресса, Me (Q1, Q3)

Показатели	Подгруппа А				Подгруппа Б			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	До ТЭС	После ТЭС	До ТЭС	После ТЭС	До ТЭС +ТЦЭ СА	После ТЭС +ТЦЭ СА	До ТЭС +ТЦЭ СА	После ТЭС +ТЦЭ СА
ИБ, у. е.	204 (155, 236)	75 (45,102) [@]	226 (145,256)	64 (40, 86) [@]	202 (153,232)	42 (20,64) ^{*@}	228 (140,258)	35 (15,58) ^{**@}
КР, у. е.	5,5 (5,0; 5,8)	5,6 (5,4;5,8)	4,6 (4,3;4,9)	4,8 (4,5;5,3)	5,5 (4,9;5,7)	5,7 (5,3;5,9) [@]	4,6 (4,3;4,9)	5,0 (4,6;5,4) ^{**@}
АР, у. е.	661 (583; 711)	606 (568; 643) [@]	588 (497;609)	520 (475;583) [@]	659 (572;695)	596 (542;630) ^{*@}	583 (505;629)	521 (469;576) ^{**@}
ИСА, %	80 (75; 85)	64 (56; 73) [@]	82 (74;87)	66 (56;74) [@]	81 (74;86)	56 (50;66) ^{*@}	82 (74;87)	58 (50; 65) ^{**@}
ИНБ, у. е.	183 (152; 210)	112 (78; 146) [@]	168 (136;206)	122 (86;150) [@]	184 (150;212)	98 (84;108) ^{*@}	168 (136;206)	103 (84;122) ^{**@}
ИСУ, у. е.	8,8 (8,1; 9,5)	9,2 (8,6;9,8) [@]	8,8 (8,1;9,5)	8,9 (8,4;9,7) [@]	8,7 (8,1;9,6)	9,7 (8,9;10,6) ^{*@}	8,9 (8,1;9,7)	9,4 (8,9;10,6) ^{**@}
САН, балл	5,2 (4,8; 5,6)	5,2 (4,7; 5,6)	4,8 (4,6;5,1)	5,0 (4,6;5,6)	5,2 (4,8;5,6)	5,2 (4,8;5,6)	4,8 (4,6;5,1)	5,4 (5,0;5,8) ^{**@}
ГО, балл	3,1 (1,8; 4,4)	2,5 (1,2;3,8)	6,0 (4,2;8,2)	3,0 (2,2;4,0) [@]	3,1 (1,8;4,4)	1,2 (0,5;1,9) ^{*@}	6,0 (4,2;8,2)	2,0 (1,1;2,9) ^{**@}
PSM-25 балл	50 (41;58)	41 (35;46) [@]	64 (54;74)	54 (44;64) [@]	50 (40;58)	30 (21;42) ^{*@}	65 (54;74)	44 (54;74) ^{**@}

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий между мужчинами ПГ А и мужчинами ПГ Б после лечения, определенная методом Манна-Уитни; ** $p < 0,05$ – достоверность различий между женщинами ПГ А и женщинами ПГ Б после лечения, определенная методом Манна-Уитни; [@] r -критерий Вилксона достоверность различий между показателем до лечения и показателем после лечения.

Лечение стресса с помощью ТЭС у мужчин (ПГ А) привело к достоверному улучшению стрессассоциированных изменений гемодинамики следующим образом:

- повышение исходно низкого δ ПИПСС ($p < 0,05$);
- снижение исходно высоких следующих показателей: ВОЛ, ИНО, δ КДИ, δ УИРЛЖ, δ DO2I, δ СИ, δ УИ, АДср, АДд ($p < 0,05$).

У женщин лечение стресса с помощью ТЭС привело к улучшению тех же самых стрессассоциированных изменений показателей гемодинамики и

дополнительно нормализовалась исходно высокая ЧСС ($p < 0,05$).

Лечение стресса с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА у мужчин (ПГ Б) привело к улучшению тех же самых показателей гемодинамики, что и у мужчин в ПГ А. Лечение стресса с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА у женщин (ПГ Б) привело к улучшению тех же показателей гемодинамики, что и у женщин в ПГ А.

Был проведен сравнительный анализ лечения стресса с помощью ТЭС (ПГ А) и лечения стресса с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА (ПГ Б). У мужчин в группе лечения стресса с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА (ПГ Б) выявлена большая нормализация стрессассоциированных изменений гемодинамики в виде снижения исходно высоких δ КДИ, δ DO₂I, δ СИ, δ УИ. У женщин той же группы отмечается достоверно большее улучшение стрессассоциированных изменений показателей гемодинамики в виде снижения исходно высоких δ DO₂I, δ СИ, δ УИ ($p < 0,05$), чем у женщин при лечении с помощью ТЭС (ПГ А).

Лечение стресса с помощью ТЭС у мужчин (ПГ А) привело к снижению исходной гиперсимпатикотонии (снижению ИСА и ИНБ ($p < 0,05$)), нормализации показателей ФСО (снижение ИБ и АР ($p < 0,05$)), улучшению стрессоустойчивости (повышение ИСУ ($p < 0,05$)). По данным АПТ было выявлено снижение уровня стресса (снижение PSM-25 ($p < 0,05$)). Лечение стресса у женщин с помощью ТЭС (ПГ А) привело к той же динамике показателей ВНС, ФСО и АПТ и дополнительно снизилось количество психосоматических жалоб (снижение ГО ($p < 0,05$)).

Был проведен сравнительный анализ лечения стресса у мужчин с помощью ТЭС (ПГ А) с лечением стресса у мужчин с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА (ПГ Б). Обнаружены следующие изменения показателей:

- более выраженное снижение исходной гиперсимпатикотонии (снижение ИСА и ИНБ, $p < 0,05$);
- большая нормализация показателей ФСО (снижение исходно высоких ИБ, КР и АР, $p < 0,05$);
- большее улучшение стрессоустойчивости (повышение ИСУ, $p < 0,05$).

По данным АПТ было выявлено большее снижение уровня стресса

(снижение PSM-25 ($p < 0,05$)) и дополнительно снизилось количество психосоматических жалоб (снижение ГО, $p < 0,05$).

Лечение стресса у женщин с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА (ПГ Б) привело к тем же изменениям, что и мужчин в ПГ Б, и дополнительно улучшилось самочувствие (повышение САН ($p < 0,05$)).

На рисунках 9 и 10 изображены графики динамики стрессоустойчивости по уточненной МКФ у мужчин и женщин при лечении стресса с помощью ТЭС и лечении с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА.

Лечение стресса с помощью ТЭС привело к полной нормализации стрессоустойчивости по уточненной МКФ (d2408.0) у 18,75% исследуемых, как у мужчин, так и женщин.

Лечение стресса с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА привело к нормализации стрессоустойчивости по МКФ (d2408.0) у 43,75% исследуемых, как у мужчин, так и женщин.

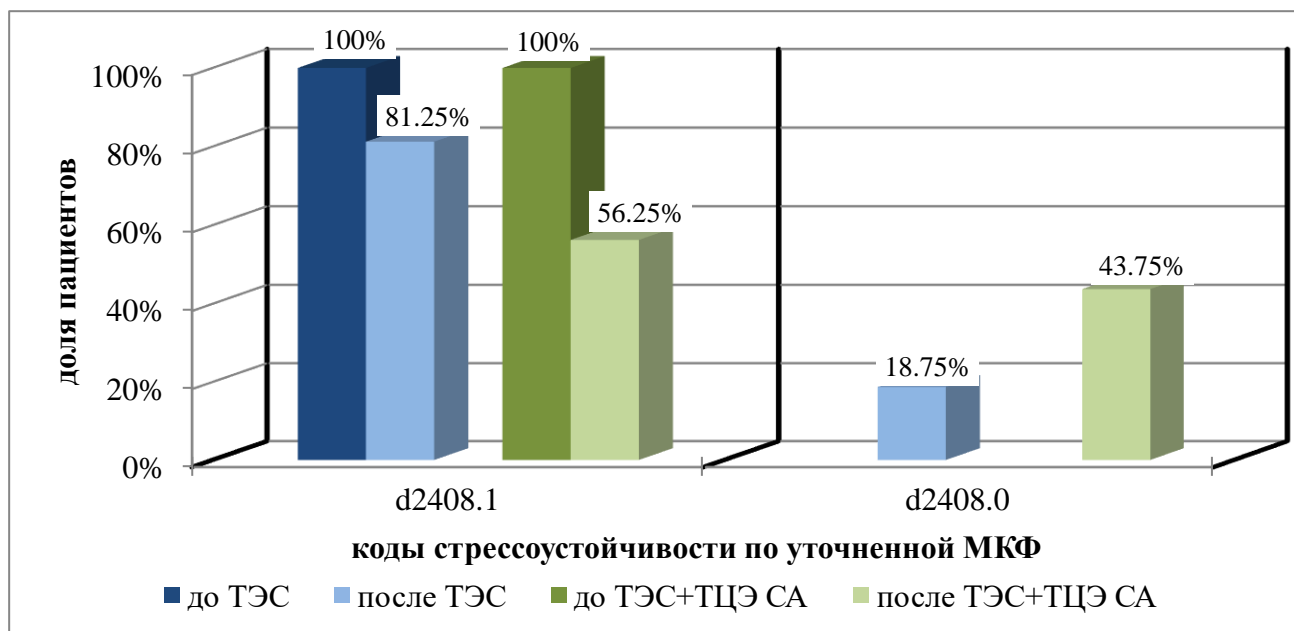


Рисунок 9 – График сравнительной динамики стрессоустойчивости по уточненной МКФ у мужчин при лечении стресса

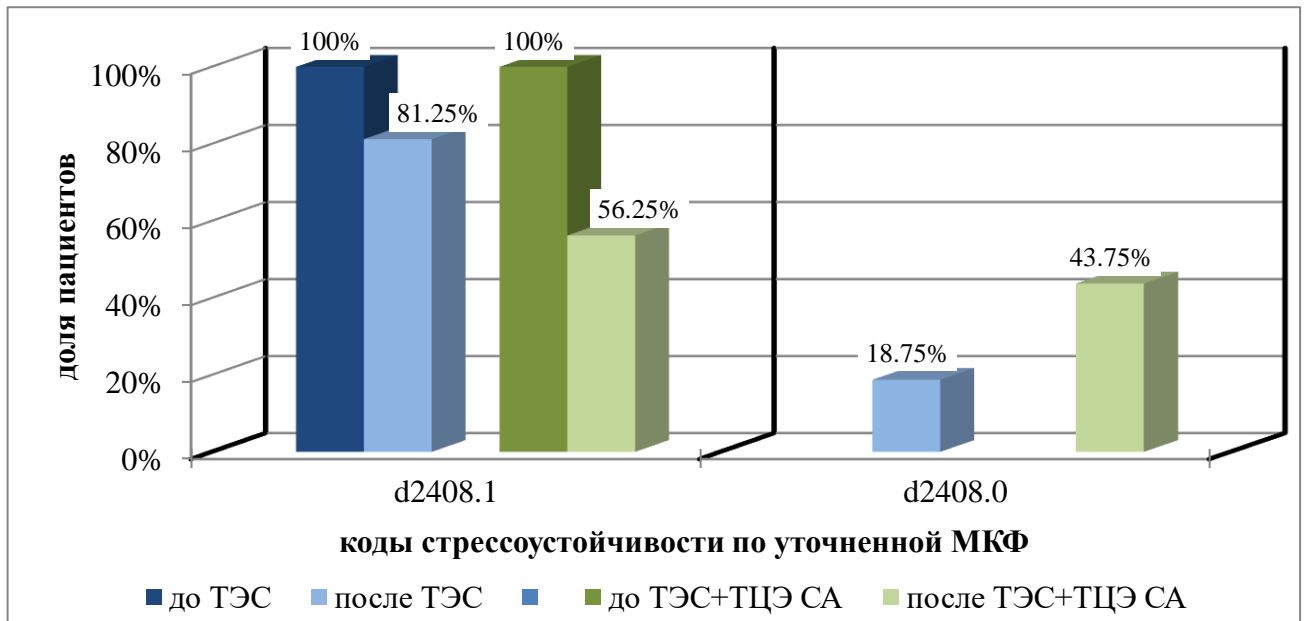


Рисунок 10 – График сравнительной динамики стрессоустойчивости по уточненной МКФ у женщин при лечении стресса

Таким образом, лечение стресса с помощью ТЭС у мужчин снизило чрезмерную активность ССС и ВНС и привело к увеличению стрессоустойчивости, ФСО и снижению уровня стресса. Женщины дополнительно отметили снижение количества психосоматических жалоб. В группе стресса не было ухудшения стрессоустойчивости в течение двух недель работы при лечении ПС с помощью ТЭС и с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА. Лечение стресса с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА привело к такому же изменению показателей, что и монотерапия ТЭС, но в большей степени снизилась реакция на стресс ССС и ВНС, увеличилась стрессоустойчивость и ФСО, уменьшилось количество психосоматических жалоб и уровень стресса. Лечение ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА у женщин в большей степени, чем у мужчин улучшает стрессоустойчивость и самочувствие. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что добавление ТЦЭ СА к лечению ПС с помощью ТЭС способствует потенцированию ее антистрессорных эффектов и купированию симптоматики стресса, а оценить эффективность лечения ПС возможно с помощью разработанного показателя ИСУ.

3.4.2 Лечение дистресса транскраниальной электростимуляцией и транскраниальной электростимуляцией в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината

В таблицах 12 и 13 представлены данные аппаратного обследования и АПТ до и после проведенного лечения в подгруппах дистресса ПГ В и ПГ Г.

Таблица 12 – Показатели гемодинамики до и после лечения в подгруппе дистресса, Me (Q₁, Q₃)

Показатель	Подгруппа В				Подгруппа Г			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	До ТЭС	После ТЭС	До ТЭС	После ТЭС	До ТЭС	После ТЭС +ТЦЭ СА	До ТЭС +ТЦЭ СА	После ТЭС +ТЦЭ СА
ВОЛ, %	4 (-5;10)	6 (0;12)	4 (-3;10)	6 (2; 11)	4 (-5;10)	8 (-1;10)	4 (-3;10)	10 (4; 14)**@
ФВ, %	54 (51; 56)	58 (54; 62)@	54 (52; 56)	59 (54; 61)@	54 (51; 56)	60 (56;62)*@	54 (52; 56)	62 (58;64)**@
ИНО, %	0 (-6; 8)	2 (-2; 6)	1 (-6; 8)	5 (-2; 12)@	0 (-6; 8)	10 (6,14)*@	1 (-6; 8)	12 (8; 16)**@
δКДИ, %	2 (-4; 10)	6 (-0; 12)@	-1 (-6; 12)	4 (-2; 10)@	2 (-4; 10)	14 (10;16)*@	-1 (-6; 12)	12 (6; 20)**@
δПИПСС, %	-8 (-15;-4)	-10 (-12;-8)	-12 (-17; -9)	-15 (-18;-12)@	-8 (-15; -4)	-14 (-18;-10)*@	-11 (-16; -8)	-15 (-19; -11)@
δУИРЛЖ, %	-7 (-14; 5)	0 (-4; 5)@	0 (-10; 8)	6 (-0; 12)@	-7 (-14;5)	12 (6; 19)*@	0 (-10; 8)	18 (11; 22)**@
δDO ₂ , %	-6 (-14; 4)	2 (-2; 5)@	4 (-6; 12)	8 (-2; 18)@	-6 (-14;4)	14 (6; 22)*@	4 (-5; 11)	18 (10; 23)**@
δСИ, %	-3 (-10; 8)	5 (-2; 12)@	7 (2; 12)	12 (6; 14)@	-3 (-10;8)	12 (2; 22)*@	7 (2; 12)	16 (9; 20)**@
δУИ, %	1 (-12;10)	6 (-0; 12)@	0 (-8;6)	6 (-0; 12)@	1 (-12;10)	14 (5; 24)*@	0 (-8; 6)	19 (12; 26)**@
ЧСС, 1/мин	68 (62;72)	66 (62;70)	79 (75;84)	75 (69; 79)@	68 (61; 71)	64 (60; 70)@	79 (75; 84)	68 (62; 73)**@
АДср, мм рт. ст.	97 (90;105)	98 (90;105)	94 (85;100)	83 (76; 100)@	98 (90;105)*	85 (81; 90)@	94 (85; 100)	84 (80; 90)@
АДс, мм рт. ст.	131 (122;142)	129 (120;136)	128 (118;138)	122 (115;129)@	130 (122;142)*	124 (120;130)@	128 (118; 138)	122 (118;129)@
АДд, мм рт. ст.	82 (75; 86)	66 (62;86)@	76 (69;81)	70 (65;75)@	81 (75; 86)	66 (62; 70)@	76 (69; 81)	66 (62; 70)**@

Примечание: *p<0,05 достоверность различий между мужчинами ПГ В и мужчинами ПГ Г после лечения, определенная методом Манна-Уитни; **p<0,05 достоверность различий между женщинами ПГ В и женщинами ПГ Г после лечения, определенная методом Манна-Уитни; @ р-критерий Вилксона достоверность различий между показателем до лечения и показателем после лечения.

Таблица 13 – Показатели функционального состояния организма, вегетативной нервной системы и анкетного психологического тестирования до и после лечения в подгруппах дистресса, Me (Q₁, Q₃)

Показатели.	Подгруппа В				Подгруппа Г			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	До ТЭС	После ТЭС	До ТЭС	После ТЭС	До ТЭС +ТЦЭ СА	После ТЭС +ТЦЭ СА	До ТЭС +ТЦЭ СА	После ТЭС +ТЦЭ СА
ИБ, у.е	-16 (-88;52)	36 (-68;82) [@]	2 (-64;59)	15 (-34;59) [@]	-16 (-88;52)	78 (40;124) ^{*@}	2 (-64;59)	130 (64;196) ^{**@}
КР, у.е	4,8 (4,5;5,1)	5,0 (4,7;5,3) [@]	4,4 (4,1;4,6)	4,6 (4,3;4,7) [@]	4,8 (4,5;5,1)	5,2 (4,8;5,4) ^{*@}	4,4 (4,1;4,6)	4,9 (4,7;5,1) ^{**@}
АР, у.е	473 (408;536)	521 (440;570) [@]	521 (381;489)	463 (419;501) [@]	473 (408;536)	569 (506;618) ^{*@}	438 (381;489)	575 (513;634) ^{**@}
ИСА, %	88 (79;96)	82 (77;89) [@]	90 (83; 97)	82 (78;86) [@]	88 (79;96)	76 (68;84) ^{*@}	90 (83;97)	76 (65;84) ^{**@}
ИНБ, у.е	211 (173;249)	185 (163;209) [@]	204 (162;254)	156 (134;178) [@]	211 (173;249)	124 (86;162) ^{*@}	204 (162;254)	115 (78;152) ^{**@}
ИСУ, у.е	6,8 (5,9;7,8)	7,4 (6,3;8,2) [@]	6,8 (5,9;7,6)	7,3 (6,7;7,9) [@]	6,8 (5,9;7,8)	8,2 (7,4;9,2) ^{*@}	6,8 (5,9;7,6)	8,6 (7,5;10,1) ^{**@}
САН, балл	3,8 (3,2; 4,4)	4,2 (3,8;4,8) [@]	3,0 (2,6;3,4)	4,3 (3,6;4,8) [@]	3,8 (3,2; 4,4)	4,8 (4,2;5,4) ^{*@}	3,0 (2,6;3,4)	5,0 (4,6;5,4) ^{**@}
ГО, балл	12,6 (14,2;18,3)	10,2 (8,2;12,4) [@]	21,2 (18,2;24,4)	8,2 (4,0;12,2) [@]	12,6 (14,2;18,3)	6,6 (3,6;10,4) ^{*@}	21,2 (18,2;24,4)	5,0 (2,2;8,4) ^{**@}
PSM-25, балл	90 (70;110)	70 (55; 85) [@]	95 (74;115)	75 (54;95) [@]	90 (70;110)	50 (32;68) ^{*@}	95 (74;115)	45 (24;65) ^{**@}

Примечание: * $p < 0,05$ достоверность различий между мужчинами ПГ В и мужчинами ПГ Г после лечения, определенная методом Манна-Уитни; ** $p < 0,05$ достоверность различий между женщинами ПГ В и женщинами ПГ Г после лечения, определенная методом Манна-Уитни; @ p -критерий Вилксона достоверность различий между показателем до лечения и показателем после лечения.

Лечение дистресса с помощью ТЭС у мужчин (ПГ В) привело к улучшению стрессассоциированных нарушений гемодинамики следующим образом:

- повышение исходно низких медиан следующих показателей: ФВ, δ КДИ, δ УИРЛЖ, δ DO₂I, δ СИ, δ УИ ($p < 0,05$);
- снижение (нормализация) исходно высокой медианы АДд ($p < 0,05$).

При лечении дистресса с помощью ТЭС у женщин (ПГ В), дополнительно было выявлено повышение исходно низкой медианы ИНО ($p < 0,05$) и нормализация исходно высокой медианы следующих показателей: АДср, АДс, ЧСС, δ ПИПСС ($p < 0,05$).

Лечение дистресса с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА у мужчин (ПГ Г) привело к повышению исходно низкой медианы ИНО ($p < 0,05$) и снижению медианы δ ПИПСС и ЧСС ($p < 0,05$). По другим показателям ($p < 0,05$) отмечалась та же динамика у женщин, как и у мужчин при лечении с помощью ТЭС (ПГ В).

Лечение дистресса с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА у женщин (ПГ Г) привело к повышению ВОЛ ($p < 0,05$), а по другим показателям ($p < 0,05$) была выявлена та же динамика, что и у женщин при лечении с помощью ТЭС (ПГ В).

Лечение дистресса у мужчин с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА (ПГ Г) привело к большей нормализации стрессассоциированных изменений гемодинамики, чем лечение у мужчин с помощью ТЭС (ПГ В):

- повышение медианы следующих показателей: ФВ, ИНО, δ КДИ, δ УИРЛЖ, δ DO₂I, δ СИ, δ УИ, ($p < 0,05$);

- снижение медианы следующих показателей: δ ПИПСС, АД_{ср}, АД_с ($p < 0,05$).

Лечение дистресса у женщин с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА (ПГ Г) привело к большей нормализации стрессассоциированных изменений гемодинамики, чем при лечении у женщин с помощью ТЭС (ПГ В):

- повышение медианы следующих показателей: ВОЛ, ФВ, ИНО, δ КДИ, δ УИРЛЖ, δ DO₂I, δ СИ, δ УИ ($p < 0,05$);

- снижение медианы следующих показателей: ЧСС и АД_д ($p < 0,05$).

Лечение дистресса у мужчин с помощью ТЭС (ПГ В) привело к снижению исходной гиперсимпатикотонии (снижение ИСА, ИНБ ($p < 0,05$)), нормализации показателей ФСО (повышение ИБ, КР и АР ($p < 0,05$)), улучшению стрессоустойчивости (повышение ИСУ, $p < 0,05$). По данным АПТ было выявлено снижение уровня стресса (снижение PSM-25 ($p < 0,05$)), снижение количества психосоматических жалоб (снижение ГО, ($p < 0,05$)) и улучшение самочувствия (повышение САН, ($p < 0,05$)).

Лечение дистресса у женщин с помощью ТЭС (ПГ В), привело к снижению исходной гиперсимпатикотонии (снижение ИСА и ИНБ ($p < 0,05$)), нормализации показателей ФСО (повышение ИБ, КР и АР ($p < 0,05$)), улучшению стрессоустойчивости (повышение ИСУ ($p < 0,05$)). По данным АПТ было выявлено

снижение уровня стресса (снижение PSM-25 ($p<0,05$)), снижение количества психосоматических жалоб (снижение ГО, $p<0,05$) и улучшение самочувствия (повышение САН ($p<0,05$)).

Лечение дистресса у мужчин и женщин с помощью ТЭС (ПГ В) и ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА (ПГ Г) привело к одинаковому улучшению показателей ВНС, ФСО и АПТ.

Лечение дистресса с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА (ПГ Г) по сравнению с монотерапией ТЭС (ПГ В) привело к большему снижению гиперсимпатикотонии (снижение исходно высоких ИСА и ИНБ ($p<0,05$)), нормализации ФСО (большее повышение исходно низких ИБ, КР и АР ($p<0,05$)) и улучшению стрессоустойчивости (повышение ИСУ, $p<0,05$). По данным АПТ сочетанная терапия в большей степени улучшила самочувствие (повышение САН ($p<0,05$)), снизила уровень стресса (снижение PSM-25 ($p<0,05$)) и количество психосоматических жалоб (снижение ГО, $p<0,05$).

На рисунке 11 изображен график сравнительной динамики стрессоустойчивости по уточненной МКФ у мужчин при лечении дистресса.

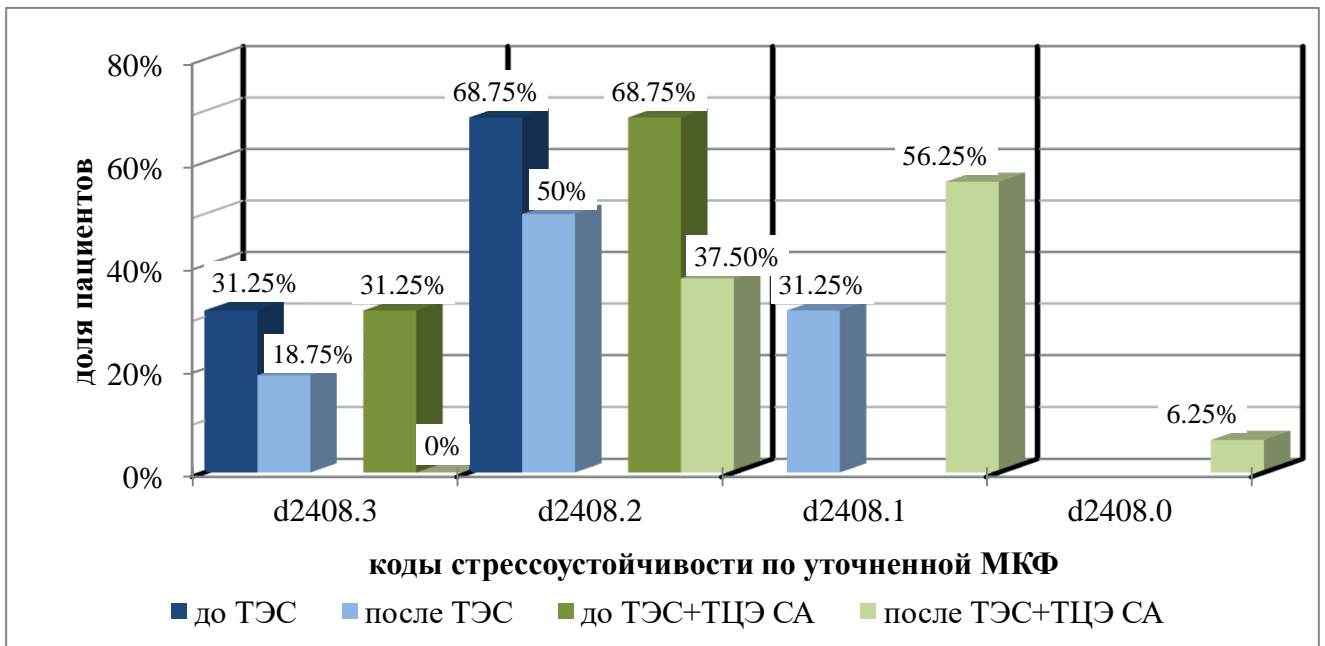


Рисунок 11 – График сравнительной динамики стрессоустойчивости по уточненной МКФ у мужчин при лечении дистресса

Лечение дистресса с помощью ТЭС у мужчин (ПГ В) привело к улучшению стрессоустойчивости по уточненной МКФ:

– доля мужчин, имеющих код d2408.3 «Тяжелые проблемы (высокие, интенсивные) – 50-95%», уменьшилась с 31,25% до 18,75%, то есть снизилась на 40%.

– доля мужчин, имеющих код d2408.2 «Умеренные проблемы (средние, значимые) – 25-49%», уменьшилась с 68,75% до 50%, то есть снизилась на 27,3%.

– у 31,25% мужчин с кодами d2408.2 и d2408.3, состояние улучшилось до кода d2408.1 «Легкие проблемы (незначительные, слабые) – 5-24%»

– ни у одного из пролеченных мужчин состояние ни улучшилось до кода d2408.0 «Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0-4%», то есть профессиональный стресс не был купирован.

Лечение дистресса с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА у мужчин (ПГ Г) привело к улучшению стрессоустойчивости по уточненной МКФ:

– доля мужчин, имеющих код d2408.3 «Тяжелые проблемы (высокие, интенсивные) – 50-95%», уменьшилась с 31,25% до 0%, то есть снизилась на 100%;

– доля мужчин, имеющих код d2408.2 «Умеренные проблемы (средние, значимые) – 25-49%», уменьшилась с 68,75% до 37,5%, то есть снизилась на 45,5%;

– у 56,25% мужчин с кодами d2408.2 и d2408.3, состояние улучшилось до d2408.1 «Легкие проблемы (незначительные, слабые) – 5-24%»;

– у 6,25% мужчин состояние улучшилось до d2408.0 «Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0-4%», то есть профессиональный стресс был купирован.

На рисунке 12 изображен график сравнительной динамики стрессоустойчивости по уточненной МКФ у женщин при лечении дистресса.

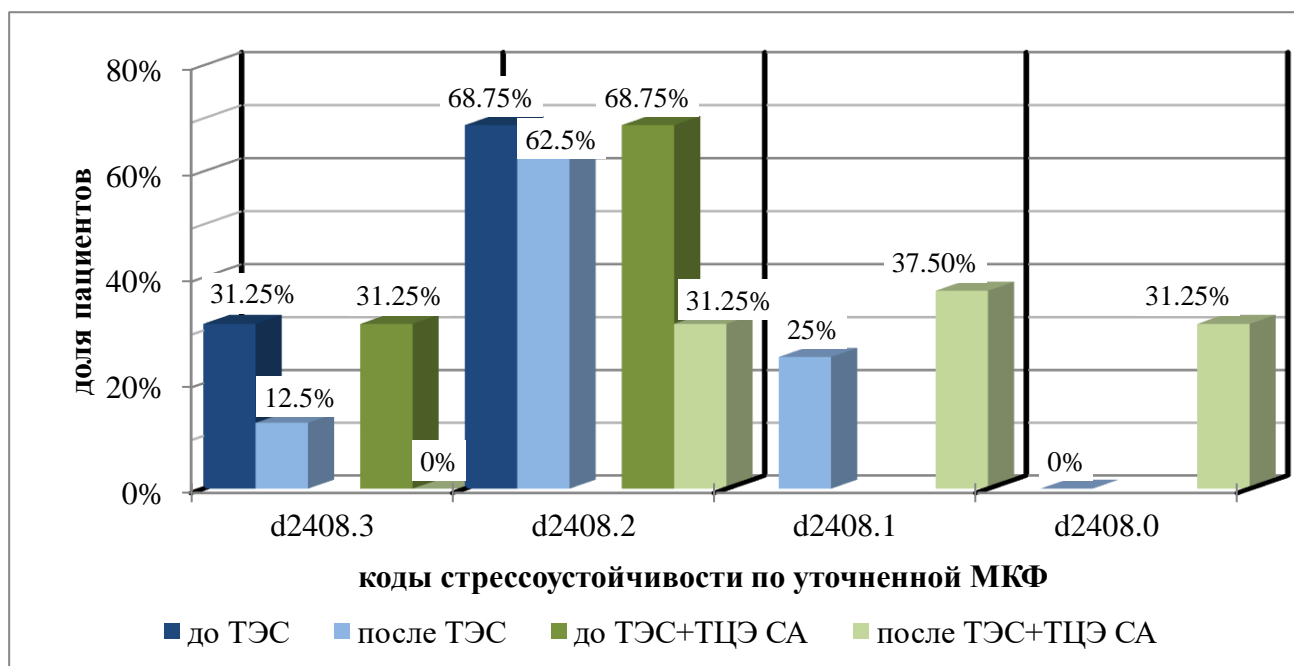


Рисунок 12 – График сравнительной динамики стрессоустойчивости по уточненной МКФ у женщин при лечении дистресса

Лечение дистресса с помощью ТЭС у женщин (ПГ В) привело к улучшению стрессоустойчивости по уточненной МКФ:

– доля женщин, имеющих код d2408.3 «Тяжелые проблемы (высокие, интенсивные) – 50-95%», уменьшилась с 31,25% до 12,5%, то есть снизилась на 60%.

– доля женщин имеющих код d2408.2 «Умеренные проблемы (средние, значимые) – 25-49%», уменьшилась с 68,75% до 62,5%, то есть снизилась на 9%.

– у 25% женщин с кодами d2408.2 и d2408.3, состояние улучшилось до кода d2408.1 «Легкие проблемы (незначительные, слабые) – 5-24%».

– ни у одной из пролеченных женщин состояние ни улучшилось до кода d2408.0 «Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0-4%», то есть профессиональный стресс не был купирован.

Лечение дистресса с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА у женщин (ПГ Г) привело к улучшению стрессоустойчивости по уточненной МКФ:

– доля женщин, имеющих код d2408.3 «Тяжелые проблемы (высокие, интенсивные) – 50-95%», уменьшилась с 31,25% до 0%, то есть снизилась на 100%;

– доля женщин, имеющих код d2408.2 «Умеренные проблемы (средние, значимые) – 25-49%», уменьшилась с 68.75% до 31.25%, то есть снизилась на 54,5%;

– у 37,5% женщин с кодами d2408.2 и d2408.3, состояние улучшилось до кода d2408.1 «Легкие проблемы (незначительные, слабые) – 5-24%»;

– у 31,25% женщин состояние улучшилось до d2408.0 «Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0-4%», то есть профессиональный стресс был купирован.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что добавление ТЦЭ СА к лечению ПС с помощью ТЭС способствовало потенцированию ее антистрессорных эффектов и купированию симптоматики дистресса, а оценка эффективности его лечения была осуществима с помощью разработанного показателя ИСУ.

Представленные далее клинические примеры демонстрируют эффективность разработанного способа диагностики ПС и контроля его лечения с помощью ТЭС и ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА.

3.5 Клинические примеры

Пример №1

Пациентка Е., женщина 62 лет, рост 170 см, вес 84 кг, инженер. Обратилась с жалобами на периодически возникающие головные боли напряжения, беспокойство, снижение работоспособности и нарушение сна. Испытывала высокие интеллектуальные нагрузки в виде многочасовой, напряженной работы за компьютером в условиях дефицита времени. Работа соответствовала максимальному классу напряженности труда «Вредный напряженный труд 2 степени». Вредные привычки отсутствовали, регулярных физических нагрузок не

было. В результате ежегодного диспансерного обследования наличие острых и хронических заболеваний не выявлено.

АПТ показало, что у пациентки плохое самочувствие по САН, который равен 3,2 балла, психосоматические жалобы по ГО, который равен 14 баллов и средний уровень стресса по PSM-25, который равен 105 баллов.

Было проведено обследование на АПК Симона. Выявлены низкие показатели ФСО: КР равен 3,5 у. е. (ниже диапазона нормы), АР равен 306 у. е. (ниже диапазона нормы) и ИБ равен -115% (ниже диапазона нормы). ИСА равен 94 у. е., что соответствует гиперсимпатикотонии. По разработанной и запатентованной формуле (8) был вычислен ИСУ равный 5,8 у. е., значение которого соответствовало низкой стрессоустойчивости, то есть дистрессу. В то же самое время на основании анамнеза, жалоб и данных АПТ состояние пациентки тоже соответствовало дистрессу, код МКФ d2408.3 «Тяжелые проблемы справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками (высокие, интенсивные) – 50-95%».

Проведено лечение ПС с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА, курс 10 сеансов по 20 минут.

На следующий день после первой лечебной физиотерапевтической процедуры пациентка почувствовала прилив сил и повышение работоспособности. После окончания курса лечения было проведено повторное обследование на АПК Симона. Наблюдалось улучшение показателей ФСО: КР равен 4,9 у. е. (повысился и стал нормальным), АР равен 567 у. е. (повысился и стал выше середины нормы), ИБ равен 88% (повысился и стал выше середины нормы). ИСА снизился до 60 у. е., что свидетельствовало о нормосимпатикотонии. Был вычислен ИСУ равный 9,7 у. е., что характеризует нормальную стрессоустойчивость, а его положительная динамика свидетельствовала о значительном улучшении стрессоустойчивости. В то же самое время АПТ показало снижение психосоматических жалоб по ГО, который равен 4 балла, уровня стресса по PSM-25, который равен 48 баллов, и улучшение самочувствия по САН, который равен 5,0 баллов. После лечения на основании

анамнеза, жалоб и данных АПТ состояние пациентки соответствовало коду МКФ d2408.1 «Легкие проблемы справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками (незначительные, слабые) – 5-24%». Данные изменения отразили переход организма из состояния дезадаптации, наблюдаемой при дистрессе, в состояние адаптации, соответствующей легкому стрессу. Динамика показателя ИСУ полностью соответствовала изменениям показателей ФСО и АПТ, и отразила эффективность сочетанного лечения ПС с помощью ТЭС и ТЦЭ СА.

Таким образом, в данном примере была продемонстрирована пригодность ИСУ для диагностики и контроля лечения ПС, а также эффективность лечения ПС с помощью ТЭС в сочетании с ТЦЭ СА.

Пример № 2

Пациент К., мужчина, 56 лет, рост 175 см, вес 80 кг, ведущий инженер. Обратился с жалобами на повышенную утомляемость и снижение работоспособности. Испытывал высокие интеллектуальные нагрузки в условиях дефицита времени. Работа соответствовала максимальному классу напряженности труда «Вредный напряженный труд 2 степени». Вредные привычки отсутствуют, регулярных физических нагрузок нет. В результате ежегодного диспансерного обследования наличие острых и хронических заболеваний не выявлено.

АПТ показало, что у пациента плохое самочувствие по САН, который равен 4,6 балла, психосоматические жалобы по ГО, который равен 10 баллов и низкий уровень стресса по PSM-25, который равен 58 баллов.

Было проведено обследование на АПК Симона. Выявлены низкие показатели ФСО: КР равен 4,6 у. е. (ниже середины нормы), АР равен 405 у. е. (ниже середины нормы) и ИБ равен -101% (ниже диапазона нормы). ИСА равен 95 у. е., что соответствует гиперсимпатикотонии. По разработанной и запатентованной формуле (8) был вычислен ИСУ равный 5,8 у. е., значение которого соответствовало низкой стрессоустойчивости, то есть дистрессу. В то же самое время на основании анамнеза, жалоб и данных АПТ состояние пациента

тоже соответствовало дистрессу, код МКФ d2408.3 «Тяжелые проблемы справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками – 50-95%».

Проведено лечение ПС с помощью ТЭС, курс 10 сеансов.

После третьей лечебной физиотерапевтической процедуры ТЭС пациент почувствовал некоторое улучшение работоспособности. После окончания курса лечения было проведено повторное обследование на АПК Симона. Наблюдалось улучшение показателей ФСО: КР равен 5,7 у. е. (повысился и стал выше середины нормы), АР равен 543 у. е. (повысился и стал выше середины нормы), ИБ равен - 51% (повысился и стал ниже середины нормы). ИСА снизился до 93 у. е. (незначительно), что свидетельствовало о сохранении гиперсимпатикотонии. Был вычислен ИСУ равный 6,3 у. е., который незначительно снизился, но находился, по-прежнему, в зоне низкой стрессоустойчивости. В то же самое время АПТ показало незначительное снижение психосоматических жалоб по ГО, который равен 9 баллов, уровня стресса по PSM-25, который равен 48 баллов, и незначительное улучшение самочувствия по САН, который равен 4,8 баллов. После лечения на основании анамнеза, жалоб и данных АПТ состояние пациента соответствовало коду МКФ d2408.2 «Умеренные проблемы (средние, значимые) – 25-49%». Такая незначительная положительная динамика ИСУ объективно отразила упомянутый ранее факт, что монотерапия ТЭС обладает слабым антистрессорным эффектом.

Из данного примера следует, что у пациента, испытывающего продолжительное воздействие стрессоров, показатель ИСУ объективно отразил уровень и динамику стрессоустойчивости, полностью согласуясь с предложенной классификацией стрессоустойчивости, а монотерапия ТЭС показала слабые положительные эффекты, которых оказалось недостаточно для купирования дистресса.

Пример № 3

Мужчина Б., 25 лет, рост 179 см, вес 66 кг, новобранец национальной сборной команды РФ по биатлону. Жалоб нет.

Был обследован впервые на АПК Симона в начале зимнего соревновательного сезона в конце октября. Обнаружены очень высокие показатели ФСО, характерные для профессионального спортсмена: КР равен 10,1 у. е. (значительно выше диапазона нормы), АР равен 1238 у. е. (значительно выше диапазона нормы), ИБ равен 222% (значительно выше диапазона нормы). ИСА равный 27 у. е. свидетельствовал о низкой симпатической активности. По разработанной и запатентованной формуле (8) был вычислен ИСУ равный 16,9 у. е., значение которого соответствовало высокой стрессоустойчивости, что характерно для профессионального спортсмена. В то же самое время на основании анамнеза и отсутствия жалоб у спортсмена не была нарушена стрессоустойчивость, код МКФ d2408.0 «Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0-4%».

В конце декабря во время короткого учебно-тренировочного сбора, характеризующегося воздействием сильных физических и психоэмоциональных нагрузок, спортсмен не отмечал каких-либо жалоб. Было проведено второе обследование на АПК Симона, которое показало снижение интегральных показателей ФСО: КР равен 8,6 у. е., АР равен 986 у. е., ИБ равен 136%. ИСА равен 41 у. е., что характеризует рост активности СНС. Был вычислен ИСУ равный 12,7 у. е., значение которого осталось в зоне высокой стрессоустойчивости, характерной для спортсмена высокой квалификации. Его отрицательная динамика соответствовала чувствительности этого показателя, который отразил воздействие на организм спортсмена высоких и избыточных физических и психоэмоциональных нагрузок.

В начале февраля во время следующего учебно-тренировочного сбора, перед чемпионатом мира по биатлону, на фоне продолжающихся физических и психоэмоциональных нагрузок спортсмен не отмечал каких-либо жалоб. Было проведено третье обследование на АПК Симона, которое показало, что все показатели ФСО вернулись на уровень первого обследования: КР равен 10,3 у. е. (значительно выше диапазона нормы), АР равен 1225 у. е. (значительно выше

диапазона нормы), ИБ равен 187% (значительно выше диапазона нормы). ИСА равен 42 у. е., что соответствует нормосимпатикотонии. По разработанной и запатентованной формуле (8) был вычислен ИСУ равный 13,1 у. е., значение которого немного увеличилось по сравнению со вторым обследованием и осталось в зоне высокой стрессоустойчивости. В то же самое время, на основании анамнеза и отсутствия жалоб у спортсмена стресс не определен, код МКФ d2408.0 «Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0-4%».

Из этого примера следует, что ИСУ объективно отразила уровень и динамику стрессоустойчивости у спортсмена, изменяясь однонаправлено с интегральными показателями ФСО, в отличие от МКФ, которая не отразила динамику стрессоустойчивости у спортсмена с высокой стрессоустойчивостью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка объективных методов диагностики и лечения профессионального стресса является актуальной задачей ввиду его широкого распространения и значительного экономического ущерба, к которому он приводит [26, 112, 186]. Патогенез профессионального стресса имеет стадийность, где первая стадия – стресс, вызывает перегрузку всех биологических систем организма, а вторая стадия – дистресс, приводит к накопительному физиологическому износу тех же биологических систем и появлению психосоматических расстройств, а также к ухудшению функционального состояния организма. При этом сила и продолжительность воздействия стрессора, при которой организм переходит от стресса к дистрессу, индивидуальна. По нашему мнению эта индивидуальность обусловлена стрессоустойчивостью, то есть способностью индивидуума противостоять воздействию эндогенных и экзогенных стрессоров без развития функциональных и органических изменений в организме. Были обобщены современные данные о механизмах стрессоустойчивости и выделены ведущие патогенетические звенья профессионального стресса, при котором на стадии стресса сбалансированная работа следующих систем: серотонинергической, опиоидергической, сердечно-сосудистой и вегетативной нервной, – препятствует развитию тканевой гипоксии, а при дистрессе, развивающемся в результате истощения резервов этих четырех систем, наблюдается, прежде всего, тканевая гипоксия головного мозга, а также других органов, приводящая к полиорганной дисфункции, а впоследствии – и к полиорганной недостаточности. Было определено, что при профессиональном стрессе значительную роль в поддержании хорошей стрессоустойчивости играет сердечно-сосудистая система, которая на стадии стресса обеспечивает адекватную физиологическую реакцию гемодинамики в виде увеличения перфузионного кровотока, а при дистрессе – неадекватную, то есть патологическую реакцию гемодинамики в виде снижения перфузионного кровотока. По литературным

данным на стадии стресса гемодинамика имеет гендерные особенности: у женщин наблюдается повышение частоты сердечных сокращений и минутного объема крови, а у мужчин – повышение сосудистого сопротивления и артериального давления. У мужчин и женщин, имеющих ожирение, отмечается увеличение объема циркулирующей крови и минутного объема крови при неизменном сосудистом сопротивлении. Поэтому при диагностике и лечении профессионального стресса необходимо учитывать не только гендерные, но и метаболические особенности индивидуумов.

Изучены известные разнообразные методы диагностики профессионального стресса и доказано, что наиболее подходящим методом диагностики является аппаратное обследование с помощью аппаратно-программного комплекса «Система интегрального мониторинга «Симона 111», позволяющего одновременно оценивать состояние вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем. При этом АПК «Симона» автоматически сравнивает все измеряемые показатели с их гендерно-возрастными диапазонами норм.

Обнаружено, что до сих пор не существовало технологии аппаратной диагностики стрессоустойчивости индивидуума, и не были предложены единые валидные инструменты для ее оценки по Международной классификации функционирования. Описанные и уточненные патогенез профессионального стресса и аутомеханизм стрессоустойчивости легли в основу разработки новой технологии лечения профессионального стресса, которая заключается в применении транскраниальной электростимуляции в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината. Эффект лечебного действия основан на восстановлении аутомеханизмов стрессоустойчивости и адекватного кровообращения головного мозга и, как следствие, устранения стрессасоциированной локальной тканевой гипоксии головного мозга [7, 70].

В проведенном исследовании впервые разработаны аппаратная технология диагностики и технология патогенетического лечения профессионального стресса. Доказана эффективность применения данных технологий у инженерно-

технических работников промышленного предприятия АО «НПО «СПЛАВ» имени А. Н. Ганичева».

Настоящее исследование проводилось с 2016 по 2020 годы. На первом этапе исследования с целью поиска и разработки технологии объективной диагностики профессионального стресса было проведено аппаратное обследование, включающее измерение показателей гемодинамики, функционального состояния организма и вегетативной нервной системы с помощью АПК Симона у 1063 работников АО «НПО «СПЛАВ» имени А. Н. Ганичева», подверженных профессиональному стрессу, а также у 472 спортсменов разных видов спорта и квалификации и у 1019 стационарных и амбулаторных больных. Анализ этих данных позволил разработать показатель, индекс стрессоустойчивости, и способ диагностики стрессоустойчивости, защищенные патентом на изобретение (RU 2742161, А61В 5/02, 24.04.2020). Применен и предложен индекс стрессоустойчивости в качестве валидного инструмента для постановки диагноза по домену МКФ d2408 «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная».

На втором этапе из обследованных работников АО «НПО «СПЛАВ» имени А. Н. Ганичева» в исследование включено 185 ИТР, которым кроме аппаратного обследования было проведено анкетное психологическое тестирование и клиническое обследование.

На третьем этапе ИТР, включенные в исследование, были разделены по величине индекса стрессоустойчивости на три группы: пациенты, имеющие стресс (n=64), пациенты, имеющие дистресс (n=64), и пациенты, не имеющие профессионального стресса (группа контроля) (n=32). На третьем этапе по критериям исключения из исследования исключено 25 ИТР, таким образом, из 185 ИТР перешли на четвертый этап 160 ИТР.

Обнаружено, что у женщин как и мужчин, имеющих стресс, определялась гипергемодинамия, однако у женщин был отмечен больший прирост перфузионного кровотока, чем у мужчин. У мужчин, как и у женщин, наблюдалось увеличение показателей сократимости миокарда, повышение объема

циркулирующей крови, снижение сосудистого сопротивления, неизменное нормальное АД и высокая доставка кислорода, которая обеспечивает адекватный уровень метаболизма при стрессе. Эта реакция является физиологической, поэтому у мужчин, как и у женщин, сохранялось нормальное самочувствие и отсутствовали психосоматические жалобы. В группе пациентов, имеющих стресс, по данным анкетного психологического тестирования было выявлен низкий уровень стресса, что говорит о психологической адаптированности к рабочим нагрузкам. У женщин уровень функционального состояния организма был ниже, а уровень стресса – выше по сравнению с мужчинами. Стрессоустойчивость была снижена в пределах нормы у всех пациентов и не имела гендерных различий.

У женщин, как и у мужчин, имеющих дистресс, отмечалось большее, чем при стрессе повышение активности симпатической нервной системы и снижение активности сердечно-сосудистой системы, что проявлялось нормогемодинамией, снижением в пределах нормы сократимости миокарда, повышением сосудистого сопротивления и артериального давления. Такая реакция гемодинамики при дистрессе не удовлетворяет возросшие потребности организма в энергии в ответ на воздействие стрессоров, поэтому является патологической. Ещё одним доказательством патологической реакции гемодинамики служит снижение функционального состояния организма, увеличение количества психосоматических жалоб, повышение уровня стресса и ухудшение самочувствия. Особенности гемодинамики при дистрессе у женщин является нормогемодинамия с более высокими показателями частоты сердечных сокращений, сосудистого сопротивления, перфузионного кровотока и доставки кислорода при низкой активности симпатической нервной системы. У женщин показатели функционального состояния организма хуже, чем у мужчин, поэтому они имеют больший уровень стресса, большее количество психосоматических жалоб и хуже самочувствие.

Далее был проведен сравнительный статистический анализ исследуемых групп, который показал, что снижение индекса стрессоустойчивости проходило

однонаправлено с ухудшением показателей гемодинамики, функционального состояния организма и самочувствия, а также с появлением гиперсимпатикотонии, увеличением уровня стресса и количества психосоматических жалоб. Тем самым была доказана валидность индекса стрессоустойчивости.

В группе контроля через две недели после выхода из отпуска на работу, было проведено повторное обследование, задачей которого было изучение влияния напряженного труда на развитие профессионального стресса. Через две недели после выхода из отпуска на работу у 31,25% ИТР был выявлен профессиональный стресс. Это позволяет сделать вывод, что при диспансерном наблюдении ИТР необходимо их обследование с целью ранней диагностики профессионального стресса.

Для определения эффективности лечения профессионального стресса разработанным способом, защищенным патентом на изобретение (RU 2703328, А61N 1/36, 16.10.2019), группы стресса и дистресса дополнительно были разделены на две подгруппы каждая по принципу гендерно-возрастной схожести и пролечены. В зависимости от проводимого лечения: в подгруппу А (n=32) вошли пациенты, имеющие стресс, пролеченные с помощью транскраниальной электростимуляции; в подгруппу Б (n=32) вошли пациенты, имеющие стресс, пролеченные с помощью транскраниальной электростимуляции в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината; в подгруппу В (n=32) вошли пациенты, имеющие дистресс, пролеченные с помощью транскраниальной электростимуляции; в подгруппу Г (n=32) вошли пациенты, имеющие дистресс, пролеченные с помощью транскраниальной электростимуляции в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината.

На четвертом этапе исследования проведен сравнительный анализ результатов третьего этапа. Было доказано потенцирование антистрессорного действия транскраниальной электростимуляции с помощью трансцеребрального электрофореза Серотонина адипината при лечении стресса и дистресса, а также

возможность применения индекса стрессоустойчивости, как инструмента оценки эффективности лечения по МКФ. Лечение стресса с помощью транскраниальной электростимуляции улучшило стрессоустойчивость по уточненной МКФ у 18,75% пациентов, а при лечении стресса с помощью транскраниальной электростимуляции в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината стрессоустойчивость улучшилась по уточненной МКФ у 43,75% пациентов. Лечение дистресса с помощью транскраниальной электростимуляции купировало тяжелые нарушения стрессоустойчивости по уточненной МКФ у 40% мужчин и 60% женщин. Умеренные нарушения стрессоустойчивости снизились у 27,25% мужчин и у 9% женщин, а у 31,25% мужчин и у 25% женщин состояние улучшилось до легких нарушений стрессоустойчивости. Лечение дистресса с помощью транскраниальной электростимуляции в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината купировало тяжелые нарушения стрессоустойчивости по уточненной МКФ у 100% мужчин и женщин, умеренные нарушения стрессоустойчивости по уточненной МКФ снизились у 45,5% мужчин и у 54,5% женщин, у 56,25% мужчин и у 37,5% женщин состояние улучшилось до легких нарушений стрессоустойчивости по уточненной МКФ. Профессиональный стресс полностью вылечился у 6,25% мужчин и у 31,25% женщин по уточненной МКФ.

Проведенное исследование доказывает, во-первых, целесообразность аппаратной диагностики и контроля лечения профессионального стресса с помощью АПК Симона и, во-вторых, эффективность патогенетического способа его лечения с помощью транскраниальной электростимуляции в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината.

ВЫВОДЫ

1. Аппаратная диагностика и контроль лечения профессионального стресса могут осуществляться с помощью разработанного объективного показателя – индекса стрессоустойчивости – вычисляемого на основе данных аппаратно-программного комплекса «Система интегрального мониторинга «Симона 111». Индекс стрессоустойчивости валиден и применим как инструмент для постановки диагноза по домену МКФ d2408 «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная».

2. Уточненный патогенез и стадийность профессионального стресса позволили выделить две стадии: стресс и дистресс. Состояние стресса характеризуется включением кататоксических программ адаптации, ведущих к повышению активности симпатической нервной системы, к переходу организма на повышенный уровень энергообеспечения с адекватной реакцией сердечно-сосудистой системы и небольшим снижением резервов адаптации и стрессоустойчивости. Было обнаружено, что у женщин уровень показателей функционального состояния организма ниже, а уровень стресса выше по сравнению с мужчинами. Состояние дистресса проявляется чрезмерной активацией кататоксических программ адаптации и высокой активностью симпатической нервной системы, при которой подробно описана извращенная реакция сердечно-сосудистой системы, в виде нормогемодинамии, снижения в пределах нормы сократимости миокарда, повышения сосудистого сопротивления и артериального давления. Такая реакция гемодинамики не удовлетворяет возросшие потребности организма в энергии в ответ на воздействие стрессоров из-за истощения резервов адаптации и снижения стрессоустойчивости. При этом обнаружено, что у женщин при дистрессе хуже функциональное состояние организма и самочувствие, а также больше психосоматических жалоб и уровень стресса, чем у мужчин.

3. Разработан патогенетический способ лечения профессионального стресса, заключающийся в сочетанном применении транскраниальной электростимуляции

и трансцеребрального электрофореза Серотонина адипината.

4. Применение трансцеребрального электрофореза Серотонина адипината у пациентов с профессиональным стрессом потенцирует гомеостатические эффекты транскраниальной электростимуляции за счет восстановления аутомеханизмов стрессоустойчивости, что проявляется в виде нормализации активности вегетативной нервной системы, гемодинамических показателей, функционального состояния организма и улучшения стрессоустойчивости и способствует регрессу клинической симптоматики профессионального стресса и снижению количества психосоматических жалоб.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностику профессионального стресса, а также оценку эффективности его лечения необходимо осуществлять с помощью индекса стрессоустойчивости, вычисляемого на основе данных аппаратно-программного комплекса «Система интегрального мониторинга «Симона 111».

2. Оценку стрессоустойчивости по домену МКФ d2408 «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками, другая уточненная» необходимо проводить с помощью индекса стрессоустойчивости следующим образом:

– d2408.0 «Нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные) – 0-4%». ИСУ 9,8 у. е. и более. Состояние человека, при котором любые по силе и продолжительности стрессоры не вызывают функциональных и органических изменений в организме;

– d2408.1 «Легкие проблемы (незначительные, слабые) – 5-24%». ИСУ 8,0 – 9,7 у. е. Состояние человека соответствующее стрессу, при котором наблюдаются слабые функциональные или органические изменения в организме, то есть организм адаптирован к стрессовой ситуации;

– d2408.2 «Умеренные проблемы (средние, значимые) – 25-49%». ИСУ 6,0 – 7,9 у. е. Состояние человека соответствующее дистрессу, при котором наблюдаются умеренные функциональные или органические изменения в организме, то есть организм находится в состоянии умеренной дезадаптации;

– d2408.3 «Тяжелые проблемы (высокие, интенсивные) – 50-95%». ИСУ 4,0 – 5,9 у. е. Состояние человека соответствующее дистрессу, при котором наблюдаются тяжелые функциональные или органические изменения в организме, то есть организм находится в состоянии тяжелой дезадаптации;

– d2408.4 «Абсолютные проблемы (полные) – 96-100%». ИСУ меньше 3,9 у. е. Состояние человека соответствующее дистрессу, при котором наблюдаются критические функциональные и органические изменения в организме, то есть организм находится в состоянии критической дезадаптации.

3. В план диспансерного наблюдения работников, подверженных риску развития профессионального стресса, необходимо включать аппаратную диагностику стрессоустойчивости по уровню индекса стрессоустойчивости.

4. Лечение профессионального стресса можно проводить с помощью транскраниальной электростимуляции в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината.

5. Процедура транскраниальной электростимуляции в сочетании с трансцеребральным электрофорезом Серотонина адипината проводится следующим образом: пациента уложить спиной на кушетку, смочить водой прокладки катодов, а прокладки анодов смочить водой и 2 мл 1% раствора Серотонина адипината, включить аппарат для транскраниальной электростимуляции, катоды которого наложить на лобную область, а аноды – на сосцевидные области. Выбрать режим воздействия: частота тока 77,5 Гц, частотная модуляция $\pm 2,5$ Гц, длительность следования импульсов 3 мс, импульсный биполярный ток с добавлением постоянного тока в соотношении 5:1. Сила импульсного тока выставляется, начиная с 0,2 мА и до появления ощущения легкого покалывания, жжения и отчетливой безболезненной вибрации под электродом, но не более 2 мА. Длительность процедуры 20 минут, 1 раз в день, курс 10 процедур.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДс – систолическое артериальное давление

АДср – среднее артериальное давление

АДд – диастолическое артериальное давление

АПК Симона – аппаратно-программный комплекс «Система интегрального мониторинга «Симона 111»

АПТ – анкетное психологическое тестирование

АР – адаптационный резерв

БСЦ – большой серотониновый цикл

ВНС – вегетативная нервная система

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВОЛ – волемиический статус

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

ГО – Гиссенский опросник психосоматических жалоб

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ИБ – интегральный баланс

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИНБ – индекс напряжения Баевского

ИНО – инотропия

ИОСВ – индекс объемной скорости выброса

ИПСС – индекс периферического сосудистого сопротивления

ИСА – индекс симпатической активности

ИСИ – индекс состояния инотропии

ИСМ – индекс сократимости миокарда

ИТР – инженерно-технический работник

КДИ – конечный диастолический индекс левого желудочка

КДО – конечный диастолический объем левого желудочка
КПА – кататоксические программы адаптации
КР – кардиальный резерв
МКБ – Международная классификация болезней
МКФ – Международная классификация функционирования
МСЦ – малый серотониновый цикл
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ПГ А – подгруппа А
ПГ Б – подгруппа Б
ПГ В – подгруппа В
ПГ Г – подгруппа Г
ПИПСС – пульсовой индекс периферического сосудистого сопротивления
ПНС – парасимпатический отдел вегетативной нервной системы
ППТ – площадь поверхности тела
ПР – психосоматические расстройства
ПС – профессиональный стресс
РАСС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СА – Серотонина адипинат
САН – Опросник САН (самочувствие, активность, настроение)
СИ – сердечный индекс
СЛС – стресс-лимитирующие системы
СНС – симпатический отдел вегетативной нервной системы
СПА – синтоксические программы адаптации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ТЦЭ – трансцеребральный электрофорез
ТЭС – транскраниальная электростимуляция
УИ – ударный индекс
УИРЛЖ – ударный индекс работы левого желудочка
УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса левого желудочка

ФСО – функциональное состояние организма

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

DO₂ – доставка кислорода

DO₂I – индекс доставки кислорода

NO – оксид азота

PSM-25 – Шкала психологического стресса PSM-25

VO₂ – потребление кислорода

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов, А. А. Безнагрузочная оценка функционального состояния спортсменов / А. А. Антонов // Поликлиника. – 2013. – № 1. – С. 37–41.
2. Антонов, А. А. Гемодинамика для клинициста (физиологические аспекты) / А. А. Антонов. – М. : Аркомис ПрофиТТ, 2004. – 99 с.
3. Антонов, А. А. Гемодинамика при гипертонической болезни / А. А. Антонов // Вестник интенсивной терапии. – 2011. – № 2. – С. 12–17.
4. Антонов, А. А. Системный аппаратный мониторинг / А. А. Антонов, Н. Е. Буров // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 3. – С. 8–12.
5. Антонов, А. А. ЧСС как предсказатель риска смертности / А. А. Антонов, Н. Е. Буров // Вестник интенсивной терапии. – 2011. – № 3. – С. 59–61.
6. Асташкин, Е. И. Ожирение и артериальная гипертония / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер // Проблемы женского здоровья. – 2008. – Т. 3. – № 4. – С. 23–33.
7. Атлас, Е. Е. Лазерофорез серотонина и транскраниальная электростимуляция при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) [Электронный ресурс] / Е. Е. Атлас, С. С. Киреев, В. Г. Купеев // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – № 2. – Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-13.pdf>.
8. Барканова, О. В. Методики диагностики эмоциональной сферы. Психологический практикум / О. В. Барканова. – Красноярск : Литера-Принт, 2009. – С. 205–210.
9. Бебякова, Н. А. Гендерные особенности гемодинамических реакций на нагрузку / Н. А. Бебякова, Н. А. Фадеева, О. М. Феликсова, А. В. Хромова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5-1. – С. 33–37.
10. Березный, Е. А. Практическая кардиоритмография / Е. А. Березный, А. М. Рубин, Г. А. Утехина. – СПб. : Нео, 2005. – 143 с.
11. Боголюбов, В. М. Общая физиотерапия : учебник для студентов медицинских ВУЗов / В. М. Боголюбов, Г. Н. Пономаренко. СПб. : Правда, 1997. – 480 с.

12. Борисова, О. Н. Молекулы клеточной адгезии при хронической обструктивной болезни легких (краткое сообщение) [Электронный ресурс] / О. Н. Борисова, Е. А. Беляева, Р. В. Купеев // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 6. – Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/1-11.pdf>.

13. Борисова, О. Н. Транскраниальная электростимуляция и электрофорез серотонина в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких / О. Н. Борисова, В. Г. Купеев, А. Р. Токарев // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25. – № 2. – С. 97–104. – DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16067.

14. Вусик, И. Ф. Изменение содержания норадреналина в сыворотке крови под воздействием ТЭС-терапии при патологическом прелиминарном периоде / И. Ф. Вусик, А. Х. Каде, И. И. Куценко, В. П. Лебедев, С. А. Занин // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 2-1. – С. 47–50.

15. Гуляев, В. Ю. Трансцеребральная электротерапия. Классические и современные технологии / В. Ю. Гуляев, В. А. Матвеев, А. В. Матвеев. – Екатеринбург : Магнон, 2013. – 80 с.

16. Гвоздева, О. М. К вопросу об исследовании стрессоустойчивости: Сборник избранных статей по материалы научных конференций ГНИИ «Нацразвитие»: Материалы конференций ГНИИ «Нацразвитие». Ч. I. / О. М. Гвоздева. – СПб. : ГНИИ «Нацразвитие», 2019. – С. 181–183.

17. Горячева, А. А. Воздействие экзогенного серотонина на системные реакции живого организма / А. А. Горячева, В. Н. Морозов, Е. М. Пальцева, А. А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14. – № 3. – С. 28–30.

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

19. Доцоев, Л. Я. Вариабельность сердечного ритма у учащихся 9-х классов

при выполнении корректурной пробы / Л. Я. Доцоев, А. М. Усынин // Вестник ЮуРГУ. – 2006. – № 3-1. – С. 123–124.

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

21. Евсевьева, М. Е. Профессиональный стресс и дисрегуляция сердечно-сосудистой системы: аспекты комплексной диагностики / М. Е. Евсевьева, Л. В. Иванова, М. В. Ростовцева. – Ставрополь : СГМУ, 2016. – 149 с.

22. Ежов, Р. В. Особенности реакции центральной гемодинамики и кислородного баланса у людей в ответ на стрессорное воздействие : дис.... канд. мед. наук : 14.00.16 / Ежов Роман Викторович. – Владикавказ : Северо-Осетинская государственная медицинская академия, 2004. – 110 с.

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

24. Жаркин, Н.А. Транскраниальная электростимуляция в акушерстве и гинекологии / Н. А. Жаркин, В. Н. Кустаров, А. Е. Мирошников, О. А. Грамматикова, А. Г. Пупышев, Н. А. Курабекова. – Элиста : НПП Джангар, 2008. – 120 с.

25. Зуйкова, А. А. Методология и теоретические основы комплексного анализа адаптационных возможностей организма человека при стрессовых ситуациях различного генеза : дис. д-ра мед. наук: 05.03.11 / Зуйкова Анна Александровна. – Воронеж, 2006. – 298 с.

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

27. Кенц, В. В. Основы общей физиотерапии, медицинской реабилитации и курортологии / В. В. Кенц, И. П. Шмакова, С. Ф. Гончарук, А. В. Касьяненко. –

Одесса : Фотосинтетика, 2004. – 155 с.

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

29. Колесникова, Л. Р. Стресс-индуцированные изменения жизнедеятельности организма / Л. Р. Колесникова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – № 4. – С. 30–36.

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

31. Краснов, В. Н. Психосоматика в контексте развития интегративной медицины / В. Н. Краснов, Н. Р. Палеев // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 35. – С. 84–88.

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

33. Лебединский, К. М. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии / К. М. Лебединский; под ред. К. М. Лебединского. – СПб. : Человек, 2012. – С. 514–537.

34. Лебедев, В. П. Транскраниальная электростимуляция нормализует уровень сахара крови при аллоксановом диабете у крыс / В. П. Лебедев, С. В. Биличенко, А. В. Малыгин [и др.] // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2004. – Т. 90. – № 11. – С. 1429–1432.

35. Лебедев, В. П. Транскраниальная электростимуляция как активатор репаративной регенерации: от эксперимента к клинике. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования / В. П. Лебедев, О. Б. Ильинский, А. Б. Савченко. – СПб, 2003. – 528 с.

36. Лебедев, В. П. Способ транскраниальной электростимуляции эндорфинных механизмов мозга и устройство для его осуществления / В. П. Лебедев, А. В. Малыгин. Патент на изобретение RUS 2159639 05.01.2000.

37. Лебедев, В. П. Применение ТЭС-терапии в оздоровительных

учреждениях: Сборник трудов, посвященный 95-летию детского санатория «Березка»: Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков / В. П. Лебедев, А. В. Малыгин, С. В. Трусов. – Санкт-Петербург : ООО «ИнформМед», 2014. – С. 220–223.

38. Лопаткина, Л. В. Влияние комплексной реабилитации с включением инновационных технологий на состояние гемодинамики у пациентов с метаболическим синдромом [Электронный ресурс] / Л. В. Лопаткина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. – № 1. – Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4635.pdf>.

39. Луцкий, И. С. Влияние хронического психоэмоционального стресса на формирование эндотелиальной дисфункции, процессы ремоделирования сосудов и снижение мозгового кровотока / И. С. Луцкий // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 3. – С. 65–72.

40. Малыгин, А. В. Физиотерапия центрального действия – неотъемлемая часть оснащения современных медицинских организаций / А. В. Малыгин // Поликлиника. – 2018. – Т. 3. – № 1. – С. 35–36.

41. Малыгин, В. Л. Микроциркуляция крови и стресс. Физиологические механизмы психоэмоционального стресса / В. Л. Малыгин, М. С. Троицкий, Е. Е. Атлас. Сборник трудов : Перспективы вузовской науки, к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области. Тула : ТРО МОО «Академия медико-технических наук», 2017. – С. 59–73.

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

43. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева : ВОЗ, 2001. – 342 с.

44. Мельников, М. В. Роль серотонина в регуляции взаимодействия нервной и иммунной систем при рассеянном склерозе / М. В. Мельников, М. В. Пащенко, А. Н. Бойко // Лечебное дело. – 2015. – № 4. – С. 85–89.

45. Мельникова, Е. В. Использование международной классификации

функционирования (МКФ) в амбулаторной и стационарной медицинской реабилитации: инструкция для специалистов / Е. В. Мельникова, Т. В. Буйлова, Р. А. Бодрова, А. А. Шмонин, М. Н. Мальцева, Г. Е. Иванова // Вестник Восстановительной медицины. – 2017. – № 6. – С. 7–20.

46. Методические рекомендации МР 2.2.9.2311-07 «Профилактика стрессового состояния работников при различных видах профессиональной деятельности». Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ от 18.12.2007. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. – 52 с.

47. Методические рекомендации по анализу variability сердечного ритма у спортсменов в видах спорта на выносливость с применением математических методов. – М., 2013. – 65 с.

48. Михеева, И. Г. Содержание серотонина в сыворотке крови новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / И. Г. Михеева, Е. Н. Рюкерт, О. С. Брусков [и др.] // Педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 40–44.

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

50. Наумова, Э. М. Критерии сочетанного применения медикаментозных и не медикаментозных методов лечения в клинической практике Тульской и Сургутской научных школ (обзор литературы) [Электронный ресурс] / Э. М. Наумова, К. А. Хадарцева, Е. А. Беляева, М. В. Паньшина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2016. – № 2. – Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/8-5.pdf>.

51. Незнанов, Н. Г. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров / Н. Г. Незнанов, И. А. Мартынихин, С. Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – Т. 2. – С. 2–15.

52. Некрасова, М.М. Оценка стресса в условиях профессиональной

деятельности у инженеров при работе с видеодисплейными терминалами / М. М. Некрасова // Медицинский альманах. – 2015. – № 5. – С. 40.

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

54. Николаев, В. И. Роль психофизиологических характеристик человека в развитии эмоционального стресса / В. И. Николаев, Н. П. Денисенко, М. Д. Денисенко, А. В. Исакова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. ИИ Мечникова. – 2014. – Т. 6. – № 2. – С. 43–47.

55. Николаева, А. А. Дофамин – серотонин – соматостатин: изучение взаимодействий в этой системе обещает новые перспективы в теории и практике / А. А. Николаева, С. В. Королёва, И. П. Ашмарин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72. – № 2. – С. 60–64.

56. Ноздрачев, А. Д. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы / А. Д. Ноздрачев, Ю. В. Щербатых // Физиология человека. – 2001. – Т. 27. – № 6. – С. 95–101.

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

58. Ошоров, А. В. Мониторинг церебрального перфузионного давления в интенсивной терапии (обзор литературы) / А. В. Ошоров, А. С. Горячев, К. А. Попугаев, А. А. Полупан, И. А. Савин, А. Ю. Лубнин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – № 2. – С. 52–59.

59. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.03.2018 № 363 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Содействие занятости населения». – М., 2018. – 177 с.

60. Прохоренко, И. О. Стресс и состояние иммунной системы в норме и патологии. Краткий обзор литературы / И. О. Прохоренко, В. Н. Германова, О. С. Сергеев // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач

и здоровье. – 2017. – Т. 25. – № 1. – С. 82–90.

61. Пухальский, А. Л. Иммунологические нарушения и когнитивный дефицит при стрессе и физиологическом старении. Часть I: патогенез и факторы риска / А. Л. Пухальский, Г. В. Шмарина, В. А. Алёшкин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69. – № 5-6. – С. 14–22.

62. Парченко, О. Ю. Психотерапевтические методы повышения уровня психологического здоровья работников : материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Педагогика и психология: проблемы развития мышления» : Красноярск 25 апреля 2018 г. / О. Ю. Парченко, С. А. Томилова; под общ. ред. Т. Н. Ищенко. – Красноярск : СибГУ им. М. Ф. Решетнева, 2018. – 332 с.

63. Райгородский, Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты : учебное пособие / Д. Я. Райгородский. – Самара : Издательский дом «БАХРАХ», 1998. – 672 с.

64. Сафоничева, О. Г. Теория и практика восстановительной медицины. Том VI. Мануальная диагностика и терапия: Монография / О. Г. Сафоничева, А. А. Хадарцев, В. М. Еськов, В. Н. Кидалов. – Тула : ООРИФ «ИНФРА» – Москва, 2006. – 152 с.

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

66. Сергеев, О. С. Стресс и состояние иммунной системы у лиц старшей возрастной группы: миниобзор : III межрегиональная научно-практическая конференция, проводимая в рамках мероприятий по подготовке к 100-летию ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии», Самара, 26–27 апреля 2017 года / О. С. Сергеев, В. Н. Германова, П. А. Сухачев. – Самара : Самарский государственный медицинский университет, 2017. – С. 415–428.

67. Симоненков, А. П. Современная теория старения с учетом новых данных

о роли серотонина в организме человека и животных / А. П. Симоненков // Профилактическая медицина. – 2010. – Т. 13. – № 4. – С. 48–53.

68. Симоненков, А. П. Современная концепция стресса и адаптации с учетом новых данных о генезе тканевой гипоксии / А. П. Симоненков, В. Д. Федоров // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2008. – № 5. – С. 7–15.

69. Симоненков, А. П. Синдром серотониновой недостаточности / А. П. Симоненков, В. М. Клюжев. – М. : Изд-во Бином, 2013. – 96 с.

70. Смирнова, И. Н. Транскраниальная электростимуляция в коррекции адаптационно-психологического статуса у больных гипертонической болезнью с хроническим экологопроизводственным психоэмоциональным напряжением [Электронный ресурс] / И. Н. Смирнова, С. В. Алайцева, И. И. Антипова, Е. В. Тицкая, Е. Ю. Бредихина // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 6. – Режим доступа: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1184>.

71. Смирнова, Н. Н. Профессиональный стресс и стрессоустойчивость специалистов экстремального профиля деятельности : учебное пособие / Н. Н. Смирнова, А. Г. Соловьёв, М. В. Корехова, И. А. Новикова. Архангельск : Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2017. – 161 с.

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

73. Терегулов, Ю. Э. Интегральная жесткость артериальной системы в комплексной оценке гемодинамики у больных артериальной гипертензией и у здоровых лиц : дис. д-ра мед. наук : 14.01.05 / Терегулов Юрий Эмильевич. – Казань, 2016. – 212 с.

74. Терегулов, Ю. Э. К методике определения типов центральной гемодинамики в клинической практике / Ю. Э. Терегулов // Практическая медицина. – 2011. – № 52. – С. 138–140.

75. Терехов, И. В. Морфо-функциональные проявления острого

респираторного дистресс-синдрома и его коррекция СВЧ-излучением в эксперименте [Электронный ресурс] / И. В. Терехов, А. А. Хадарцев, В. С. Никифоров, С. С. Бондарь // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – № 1. – Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4817.pdf>.

76. Трифонов, В. В. Психофизиологические аспекты стрессоустойчивости : Сборник научных трудов «Актуальные вопросы права, образования и психологии» / В. В. Трифонов. – Могилев, 2017. – С. 235–239.

77. Трофименко, А. И. Влияние ТЭС-терапии на исходы острого адреналинового повреждения сердца у крыс / А. И. Трофименко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 5. – С. 174–180.

78. Трофименко, А. И. Патогенетическое обоснование применения ТЭС-терапии при ишемическом инсульте (экспериментальное исследование) : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.03.03 / Трофименко Артем Иванович. – Краснодар, 2014. – 174 с.

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

80. Трешкур, Т. В. Способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца / Т. В. Трешкур, Е. В. Пармон, М. М. Демидова, А. В. Березина, И. В. Новикова. Патент РФ №2280402 от 2006.01 Бюл. № 51.

81. Тюренок, И. Н. Роль NO-ергической системы в обеспечении стрессоустойчивости : Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. ИП Павлова с международным участием, Воронеж 18–22 сентября 2017 г. / И. Н. Тюренок [и др.]. – Воронеж, 2017. – С. 1179–1181.

82. Улащик, В. С. Электрофорез лекарственных веществ : рук-во для специалистов / В. С. Улащик. – Минск, 2010. – 404 с.

83. Улащик, В. С. Способ лечения больных рассеянным склерозом /

В. С. Улащик, А. Л. Леонович, Л. И. Старостенко, Г. В. Абрамчик. Патент СССР № 1088729 1984. Бюл. № 16.

84. Унгурияну, Т. Н. Сравнение трех и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела Уоллиса в программе Stata / Т. Н. Унгурияну, А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2014. – № 6. – С. 55–58.

85. Филатова, О. Е. Оценка вегетативного статуса работников нефтегазодобывающей промышленности с позиции теории хаоса и самоорганизации / О. Е. Филатова, О. В. Проворова, М. А. Волохова // Экология человека. – 2014. – № 6. – С. 16–19.

86. Федотчев, А. И. Стресс, его последствия для человека и современные нелекарственные подходы к их устранению / А. И. Федотчев // Успехи физиологических наук. – 2009. – Т. 40. – № 1. – С. 77–91.

87. Фудин, Н. А. Саногенез с клеточных позиций [электронный ресурс] / Н. А. Фудин, В. Н. Кидалов, Э. М. Наумова, Б. Г. Валентинов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – № 4. – Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5316.pdf>.

88. Фудин, Н. А. Гипотермия и психоэмоциональный стресс у спортсменок [электронный ресурс] / Н. А. Фудин, М. С. Троицкий, К. А. Хадарцева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 4. – Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-9.pdf>.

89. Фудин, Н. А. Возможности активации митохондриальной активности у спортсменов мексидолом [электронный ресурс] / Н. А. Фудин, А. А. Хадарцев, А. А. Несмеянов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – № 2. – Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5171.pdf>. – DOI: 10.12737/11204

90. Хадарцев, А. А. Профессиональный стресс у военнослужащих (обзор литературы) / А. А. Хадарцев, Н. Е. Стариков, Р. В. Грачев // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – № 2. – С. 74–82. – DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16677.

91. Хадарцев, А. А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) [электронный ресурс] / А. А. Хадарцев, Н. А. Фудин // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – № 3. – Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>.

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

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

94. Ходырев, Г. Н. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей variability сердечного ритма (обзор литературы) / Г. Н. Ходырев, С. В. Хлыбова, В. И. Циркин, С. Л. Дмитриева // Вятский медицинский вестник. – 2011. – Т. 3. – № 3-4. – С. 60–70.

95. Хромушин, В. А. Транскраниальная электростимуляция и аминалон в лечении психоэмоционального стресса у научных работников [электронный ресурс] / В. А. Хромушин, П. Г. Гладких, В. Г. Купеев // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – № 4. – Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf>.

96. Ширяев, О. Ю. Нарушение вегетативного гомеостаза при тревожно-депрессивных расстройствах и методы их коррекции / О. Ю. Ширяев, Е. И. Ивлева // Прикладные информационные аспекты медицины. – 1999. – Т. 2. – № 4. – С. 45.

97. Шульган, А. Е. Особенности транскраниальной электростимуляции с обратной связью у больных диффузными заболеваниями печени [электронный ресурс] / А. Е. Шульган, А. В. Борсуков // Вестник новых медицинских

технологий. Электронное издание. – 2013. – № 1. – Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4248.pdf>.

98. Шур, В. Ю. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения / В. Ю. Шур [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – Т. 3. – № 7. – С. 621–629.

99. Aguilera, G. Hyperreninemic hypoaldosteronism after chronic stress in the rat / G. Aguilera, A. Kiss, B. Sunar-Akbasak // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 1512–1519.

100. Allen, M. T. Hemodynamic adjustments to laboratory stress: the influence of gender and personality / M. T. Allen, C. M. Stoney, J. F. Owens, K. A. Matthews // *Psychosom. Med.* – 1993. – Vol. 55. – P. 505–517.

101. Aroor, A. R. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness / A. R. Aroor, G. Jia, J. R. Sowers // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2018. – Vol. 314. – № 3. – P. R387–R398.

102. Arloth, J. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC) Genetic differences in the immediate transcriptome response to stress predict risk-related brain function and psychiatric disorders / Arloth J. [et al.] // *Neuron*. – 2015. – Vol. 86. – P. 1189–1202.

103. Austin, A. W. Stress and hemostasis: an update. / A. W. Austin, T. Wissmann, R. von Kanel // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers. – 2013. – Vol. 39. – № 08. – P. 902–912.

104. Borissoff, J. I. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis / J. I. Borissoff, H. M. H. Spronk, H. ten Cate // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364. – № 18. – P. 1746–1760.

105. Brindley, R. L. Conditional Knockout of the Serotonin Transporter (SERT) Demonstrates Its Role in Accumulating and Maintaining 5-HT Homeostasis in the Sympathoadrenal System / R. L. Brindley, M. B. Bauer, L. A. Walker, M. A. Quinlan, A. M. D. Carneiro, J.-Y. Sze, R. D. Blakely, K. P. M. Currie // *Biophysical Journal*. – 2019. – Vol. 116. – № 3. – P. 524a.

106. Bryant, R. A. A study of the protective function of acute morphine administration on subsequent posttraumatic stress disorder / R. A. Bryant, M. Creamer, M. O'Donnell, D. Silove, A. C. McFarlane // *Biological psychiatry*. – 2009. – Vol. 65. – № 5. – P. 438–440.
107. Brydon, L. Stress-induced cytokine responses and central adiposity in young women / L. Brydon, C. E. Wright, K. O'Donnell, I. Zachary, J. Wardle, A. Steptoe // *International Journal of Obesity*. – 2008. – Vol. 32. – № 3. – P. 443–450.
108. Canello, R. Analysis of predictive equations for estimating resting energy expenditure in a large cohort of morbidly obese patients / R. Canello, D. Soranna, A. Brunani, M. Scacchi, A. Tagliaferri, S. Mai, P. Marzullo, A. Zambon, C. Invitti // *Frontiers in endocrinology*. – 2018. – Vol. 9. – Article 367.
109. Chaouloff, F. Serotonin, stress and corticoids / F. Chaouloff // *Journal of Psychopharmacology*. – 2000. – Vol. 14. – № 2. – P. 139–151.
110. Choudhary, M. K. Effect of present versus previous smoking on non-invasive haemodynamics / M. K. Choudhary, A. Eräranta, A. J. Tikkakoski, H. Bouquin, E.J. Hautaniemi, M. Kähönen, K. Sipilä, J. Mustonen, I. Pörsti // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 13643.
111. Cohen, B. E. State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease / B. E. Cohen, D. Edmondson, I. M. Kronish // *American journal of hypertension*. – 2015. – Vol. 28. – № 11. – P. 1295–1302.
112. Cohen, S. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk / S. Cohen, D. Janicki-Deverts, W. J. Doyle, G. E. Miller, E. Frank, B. S. Rabin, R. B. Turner // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2012. – Vol. 109. – № 16. – P. 5995–5999.
113. Collins, A. Psychoneuroendocrine stress responses and mood as related to the menstrual cycle / A. Collins, P. Eneroth, B. M. Landgren // *Psychosom. Med.* – 1985. – Vol. 47. – P. 512–527.
114. Cooper, S. E. Comparison of chronic physical and emotional social defeat stress effects on mesocorticolimbic circuit activation and voluntary consumption of morphine / S. E. Cooper // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 8445.

115. Croarkin, P. E. Evidence for GABAergic inhibitory deficits in major depressive disorder / P. E. Croarkin, A. J. Levinson, Z. J. Daskalakis // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2011. – Vol. 35. – P. 818–825.

116. Deter, H. C. The European Network on Psychosomatic Medicine (ENPM) – history and future directions / H. C. Deter, K. Orth-Gomér, B. Wasilewski, R. Verissimo // *BioPsychoSocial medicine.* – 2017. – Vol. 11. – № 1. – Article 3.

117. 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 / F. S. Dhabhar // *Psychoneuroendocrinology.* – 2012. – Vol. 37. – №9. – P. 1345–1368.

118. Doherty, A. Comparison of bioreactance and echocardiographic non-invasive cardiac output monitoring and myocardial function assessment in primigravida women / A. Doherty, A. El-Khuffash, C. Monteith, L. McSweeney, C. Breatnach, E. Kent, E. Tully, F. Malone, P. Thornton // *BJA: British Journal of Anaesthesia.* – 2017. – Vol. 118. – № 4. – P. 527–532.

119. Dunlop, K. Stress response regulation and the hemodynamic response / K. Dunlop, C. Liston // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2018. – Vol. 115. – № 43. – P. 10827–10829.

120. Elbau, I. G. The brain's hemodynamic response function rapidly changes under acute psychosocial stress in association with genetic and endocrine stress response markers / I. G. Elbau, B. Brücklmeier, M. Uhr, J. Arloth, D. Czamara, V. I. Spoormaker, M. Czisch, K. E. Stephan, E. B. Binder, P. G. Sämann // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2018. – Vol. 115. – № 43. – P. E10206–E10215.

121. Fava, G. A. Clinical characterization of allostatic overload / G. A. Fava, B. S. McEwen, J. Guidi, S. Gostoli, E. Offidani, N. Sonino // *Psychoneuroendocrinology.* – 2019. – Vol. 108. – P. 94–101.

122. Flint, M. S. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones / M. S. Flint, A. Baum, W. H. Chambers, F. J. Jenkins // *Psychoneuroendocrinology.* – 2007. – Vol. 32. – № 5. – P. 470–479.

123. Gillespie, S. L. Allostatic load in the association of depressive symptoms

with incident coronary heart disease: The Jackson Heart Study / S. L. Gillespie, C. M. Anderson, S. Zhao, Y. Tan, D. Kline, G. Brock, J. Odei, E. O'Brien, M. Sims, S. A. Lazarus, S. A. Hood, K. P. Williams, J. J. Joseph // *Psychoneuroendocrinology*. – 2019. – Vol. 109. – P. 104369.

124. Greiner, B. A. Occupational stressors and hypertension: a multi-method study using observer-based job analysis and self-reports in urban transit operators / B. A. Greiner, N. Krause, D. Ragland, J. M. Fisher // *Soc Sci Med*. – 2004. – Vol. 59. – P. 1081–1094.

125. Groeschel, M. Connecting chronic and recurrent stress to vascular dysfunction: no relaxed role for the renin-angiotensin system / M. Groeschel, B. Braam // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2011. – Vol. 300. – P. F1–10.

126. Hajer, G.R. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases / G. R. Hajer, F. L. J. van Haeften, F. L. J. Visseren // *Eur Heart J*. – 2008. – Vol. 29. – P. 2959–2971.

127. Haller, H. Somatoform disorders and medically unexplained symptoms in primary care: a systematic review and meta-analysis of prevalence / H. Haller // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2015. – Vol. 112. – №16. – P. 279.

128. Hamer, M. Association between physical fitness, parasympathetic control, and proinflammatory responses to mental stress / A. Hamer, A. Steptoe // *Psychosomatic medicine*. – 2007. – Vol. 69. – № 7. – P. 660–666.

129. Hammadah, M. Hemodynamic, catecholamine, vasomotor and vascular responses: determinants of myocardial ischemia during mental stress / M. Hammadah, A. Alkhoder, A. Al Mheid, K. Wilmot, N. Isakadze, N. Abdulhadi, D. Chou, M. Obideen, W. T. O'Neal, S. Sullivan, A. S. Tahhan, H. M. Kelli, R. Ramadan, P. Pimple, P. Sandesara, A. J. Shah, L. Ward, Y. A. Ko, Y. Sun, I. Uphoff, B. Pearce, E. V. Garcia, M. Kutner, J. D. Bremner, F. Esteves, D. S. Sheps, P. Raggi, V. Vaccarino, A. A. Quyyumi // *International journal of cardiology*. – 2017. – Vol. 243. – C. 47–53.

130. Hanson, L. L. M. Work stress, anthropometry, lung function, blood pressure, and blood-based biomarkers: a cross-sectional study of 43,593 French men and women

/ L. L. M. Hanson, H. Westerlund, M. Goldberg, M. Zins, J. Vahtera, R. N. Hulvej, S. Stenholm, A. Steptoe, M. Kivimäki // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 9282.

131. Hassard, J. The cost of work-related stress to society: A systematic review / J. Hassard, K. R. H. Teoh, G. Visockaite, P. Dewe, T. Cox // *Journal of occupational health psychology*. – 2018. – Vol. 23. – № 1. – P. 1–17.

132. Hart, E. C. Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the β -adrenergic receptors / E. C. Hart, N. Charkoudian, B. G. Wallin, T. B. Curry, J. Eisenach, M. J. Joyner // *The Journal of physiology*. – 2011. – Vol. 589. – № 21. – P. 5285–5297.

133. Heffner, K. L. Neuroendocrine effects of stress on immunity in the elderly: implications for inflammatory disease / K. L. Heffner // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 31. – P. 95–108.

134. Heimbürge, S. The use of hair cortisol for the assessment of stress in animals / S. Heimbürge, W. Kanitz, W. Otten // *General and Comparative Endocrinology*. – 2019. – Vol. 270. – P. 10–17.

135. Holbrook, T. L. Morphine use after combat injury in Iraq and post-traumatic stress disorder / T. L. Holbrook, T. L. Galarneau, J. L. Dye, K. Quinn, A. L. Dougherty // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362. – № 2. – P. 110–117.

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

137. Hu, B. Effects of psychological stress on hypertension in middle-aged Chinese: a cross-sectional study / B. Hu, X. Liu, S. Yin, H. Fan, F. Feng, J. Yuan // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10. – № 6. – P. e0129163.

138. Huang, C. J. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity / C. J. Huang, H. E. Webb, M. C. Zourdos, E. O. Acevedo // *Frontiers in physiology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 314.

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

140. Kajantie, E. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress / E. Kajantie, D. I. W. Phillips // *Psychoneuroendocrinology*. – 2006. – Vol. 31. – P. 151–178.
141. Kessler, R. C. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication / R. C. Kessler, R. C. Chiu, O. Demler, K. R. Merikangas, E. E. Walters // *Archives of general psychiatry*. – 2005. – Vol. 62. – № 6. – P. 617–627.
142. Kiecolt-Glaser, J. K. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6 / J. K. Kiecolt-Glaser, K. J. Preacher, R. C. MacCallum, C. Atkinson, W. B. Malarkey, R. Glaser // *Proceedings of the national Academy of Sciences*. – 2003. – Vol. 100. – № 15. – P. 9090–9095.
143. Komitova, M. On neural plasticity, new neurons and the postischemic milieu: an integrated view on experimental rehabilitation / M. Komitova, B. B. Johansson, B. B. Eriksson // *Experimental neurology*. – 2006. – Vol. 199. – № 1. – P. 42–55.
144. Levenstein, S. Psychosocial predictors of hypertension in men and women / S. Levenstein, M. W. Smith, G. A. Kaplan // *Arch Intern Med*. – 2001. – Vol. 161. – P. 1341–1346.
145. Lind, L. Lifetime change in central and peripheral haemodynamics in relation to exercise capacity / L. Lind, E. Lampa // *Clinical physiology and functional imaging*. – 2019. – Vol. 39. – № 4. – P. 261–275.
146. Liston, C. Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control / C. Liston, B. S. McEwen, B. J. Casey // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2009. – Vol. 106. – P. 912–917.
147. Lohr, J. B. Allostatic load and the cannabinoid system: implications for the treatment of physiological abnormalities in post-traumatic stress disorder (PTSD) / J. B. Lohr [et al.] // *CNS spectrums*. – 2019. – P. 1–7.
148. Lundberg, U. Sex differences in behaviour pattern and catecholamine and cortisol excretion in 3-6 year old day-care children / U. Lundberg // *Biol. Psychol*. – 1983. – Vol. 16. – P. 109–117.

149. Ma, K. Impaired GABA synthesis, uptake and release are associated with depression-like behaviors induced by chronic mild stress / K. Ma, A. Xu, A. Cui, M. R. Sun, Y. C. Xue, Y. C. Wang // *Translational psychiatry*. – 2016. – Vol. 6. – № 10. – P. e910.

150. Mann, A. Considerations for stress testing performed in conjunction with myocardial perfusion imaging / A. Mann, J. Williams // *Journal of Nuclear Medicine Technology*. – 2020. – Vol. 48. – № 2. – P. 114–121.

151. Mantovani, A. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity / A. Mantovani // *Nature reviews immunology*. – 2011. – Vol. 11. – № 8. – P. 519.

152. Margolis, L. M. Acute hypoxia reduces exogenous glucose oxidation, glucose turnover, and metabolic clearance rate during steady-state aerobic exercise / L. M. Margolis, M. A. Wilson, C. C. Whitney, C. T. Carrigan, C. T. Murphy, P. N. Radcliffe, J. A. Gwin, D. D. Church, R. R. Wolfe, A. A. Ferrando, A. J. Young, S. M. Pasiakos // *Metabolism*. – 2020. – Vol. 103. – P. 154.

153. Martin, B. J. The relationship between anthropometric indexes of adiposity and vascular function in the FATE cohort / B. J. Martin, S. Verma, F. Charbonneau, L. M. Title, E. M. Lonn, T. J. Anderson // *Obesity*. – 2013. – Vol. 21. – № 2. – P. 266–273.

154. Matthews, K. A. Do cardiovascular responses to laboratory stress relate to ambulatory blood pressure levels? Yes, in some of the people, some of the time / K. A. Matthews, J. F. Owens, J. F. Allen, C. M. Stoney // *Psychosom. Med.* – 1992. – Vol. 54. – P. 686–697.

155. Mausbach, B. T. A longitudinal analysis of the relations among stress, depressive symptoms, leisure satisfaction, and endothelial function in caregivers / B. T. Mausbach, E. Chattillion, S. K. Roepke, M. G. Ziegler, M. Milic, R. von Känel, J. E. Dimsdale, P. J. Mills, T. L. Patterson, M. A. Allison, S. Ancoli-Israel, I. Grant // *Health Psychol.* – 2012. – Vol. 31. – № 4. – P. 433–440.

156. McEwen, B. S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain / B. S. McEwen // *Physiological reviews*. – 2007. – Vol. 87. –

№ 3. – P. 873–904.

157. Nunes, Nuno Gonçalo Sales Craveiro. O papel da bioimpedância torácica na caracterização do doente hipertenso com Síndrome Metabólico : Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina / Nunes Nuno Gonçalo Sales Craveiro. – Viseu, 2015. – 127 p.

158. Ogunbayo, G. Objective Evaluation of Hemodynamics in the Outpatient Setting. Cardiovascular Hemodynamics. Contemporary Cardiology / G. Ogunbayo, A. Abdel-Latif; In: A. Askari, A. Messerli (eds). – Cham : Humana, 2019. – 371 p.

159. Ohlin, B. Job strain in men, but not in women, predicts a significant rise in blood pressure after 6.5 years of follow-up / B. Ohlin, G. Berglund, M. Rosvall, P. M. Nilsson // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 525–531.

160. Otsuka, R. Perceived psychological stress and serum leptin concentrations in Japanese men / R. Otsuka, H. Yatsuya, K. Tamakoshi, K. Matsushita, K. Wada, H. Toyoshima // Obesity. – 2006. – Vol. 14. – № 10. – P. 1832–1838.

161. Phillips, R. A. Stroke volume monitoring: novel continuous wave doppler parameters, algorithms and advanced noninvasive haemodynamic concepts / R. A. Phillips, B. E. Smith, V. M. Madigan // Current anesthesiology reports. – 2017. – Vol. 7. – № 4. – P. 387–398.

162. Porcelli, P. The clinical utility of the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research: a review of studies / P. Porcelli, J. Guidi // Psychotherapy and psychosomatics. – 2015. – Vol. 84. – № 5. – P. 265–272.

163. Qin, S. Acute psychological stress reduces working memory-related activity in the dorsolateral prefrontal cortex / S. Qin, E. J. Hermans, H. J. F. van Marle, J. Luo, G. Fernández // Biol Psychiatry. – 2009. – Vol. 66. – P. 25–32.

164. Quinlan, M. A. Structural and functional dynamics of serotonin transporter gene variants : Dissertation doctor of philosophy in pharmacology / Quinlan Meagan Anne. – Nashville, 2019. – 214 p.

165. Raison, C. L. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression / C. L. Raison, L. Capuron, A. H. Miller // Trends in immunology. – 2006. – Vol. 27. – № 1. – P. 24–31.

166. Rask, M. T. Long-term outcome of bodily distress syndrome in primary care: a follow-up study on health care costs, work disability, and self-rated health /M. T. Rask, E. Ørnbøl, M. Rosendal, P. Fink // *Psychosomatic medicine*. – 2017. – Vol. 79. – № 3. – P. 345–357.

167. Rask, M. T. Development of an eHealth programme for self-management of persistent physical symptoms: a qualitative study on user needs in general practice /M. T. Rask, P. R. Jakobsen, J. Clemensen, M. Rosendal, L. Frostholt // *BMC family practice*. – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 33.

168. Rosengren, A. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the Interheart study): case-control study / A. Rosengren [et al.] // *The Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – № 9438. – P. 953–962.

169. Sandberg, K. Sex differences in primary hypertension / K. Sandberg, H. Ji // *Biol. Sex Differ.* – 2012. – Vol. 3. – P. 7. – DOI: 10.1186/2042-6410-3-7.

170. Sandoval, Y. H. Endothelin-1 signaling in vascular physiology and pathophysiology / Y. H. Sandoval, M. E. Atef, L. O. Levesque, Y. Li, M. B. AnandSrivastava // *Cur. vasc. pharmacol.* – 2014. – Vol. 12. – № 2. – P. 202–214.

171. Sapolsky, R. M. Stress and plasticity in the limbic system / R. M. Sapolsky // *Neurochemical research*. – 2003. – Vol. 28. – № 11. – P. 1735–1742.

172. Sawicki, C. M. Social defeat promotes a reactive endothelium in a brain region-dependent manner with increased expression of key adhesion molecules, selectins and chemokines associated with the recruitment of myeloid cells to the brain / C. M. Sawicki, D. B. McKim, E. S. Wohleb, B. L. Jarrett, D. M. Reader, D. M. Norden, J. P. Godbout, J. F. Sheridan // *Neuroscience*. – 2015. – Vol. 302. – P. 151–164.

173. Schafer, A. Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis / A. Schafer, J. Bauersachs // *Current vascular pharmacology*. – 2008. – Vol. 6. – № 1. – P. 52–60.

174. Schnall, P. L. Work, stress, and cardiovascular. *The Handbook of Stress and Health: A Guide to Research and Practice* / P. L. Schnall, M. Dobson, P. Landsbergis. –

Hoboken : Wiley-Blackwell, 2017. –99p.

175. Schulz, K. F. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials / K. F. Schulz, D. G. Altman, D. Moher // *BMC medicine*. – 2010. – Vol. 8. – № 1. – P. 18.

176. Sempértegui, G. A. Functional status in patients with medically unexplained physical symptoms: Coping styles and their relationship with depression and anxiety / G. A. Sempértegui, A. Karreman, G. C. van Hout, M. H. Bekker // *Journal of health psychology*. – 2017. – Vol. 22. – № 13. – P. 1743–1754.

177. Sherwood, A. Endothelial function and hemodynamic responses during mental stress / A. Sherwood, K. Johnson, J. A. Blumenthal, A. L. Hinderliter // *Psychosomatic Medicine*. – 1999. – Vol. 61. – № 3. – P. 365–370.

178. Singhai, A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origin of CVD / A. Singhai // *Proc. Nutr. Soc.* – 2005. – Vol. 64. – P. 15–22. – DOI: 10.1079/PNS2004404.

179. Smith, S. A. The mammalian exercise pressor reflex in health and disease / S. A. Smith, J. H. Mitchell, M. G. Garry // *Exp. Physiol.* – 2006. – Vol. 91. – P. 89–102. – DOI: 10.1113/expphysiol.2005.032367.

180. Sramek, B. B. Systemic hemodynamics and hemodynamic and oxygen transport management / B. B. Sramek, 2002. – P. 133.

181. Stelfox, H. T. Hemodynamic monitoring in obese patients: the impact of body mass index on cardiac output and stroke volume / H. T. Stelfox, S. B. Ahmed, R. A. Ribeiro, E. M. Gettings, E. Pomerantsev, U. Schmidt // *Critical care medicine*. – 2006. – Vol. 34. – № 4. – P. 1243–1246.

182. Steptoe, A. Socioeconomic status and hemodynamic recovery from mental stress / A. Steptoe, G. Willemsen, S. R. Kunz-Ebrecht, N. Owen // *Psychophysiology*. – 2003. – Vol. 40. – № 2. – P. 184–191.

183. Sterrenburg, L. 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 / L. Sterrenburg, B. Gaszner, J. Boerrigter, L. Santbergen, M. Bramini, E. W. Roubos, B. W. Peeters,

T. Kozicz // *J Neurosci Res.* – 2012. – Vol. 90. – P. 179–192.

184. Stoney, C. M. Sex differences in lipid, lipoprotein, cardiovascular, and neuroendocrine responses to acute stress / C. M. Stoney, K. A. Matthews, R. H. McDonald, C. A. Johnson // *Psychophysiology.* – 1988. – Vol. 25. – P. 645–656.

185. Szijgyarto, I. C. The impact of acute mental stress on brachial artery flow-mediated dilation differs when shear stress is elevated by reactive hyperemia versus handgrip exercise / I. C. Szijgyarto, T. J. King, J. Ku, V. J. Poitras, B. J. Gurd, K. E. Pyke // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2013. – Vol. 38. – P. 498–506. – DOI: 10.1139/apnm-2012-0328.

186. Tangri, R.P. What stress costs. A special report presented by Chrysalis Performance Strategies Inc / R.P. Tangri, 2003. – [Last accessed on 2009 Aug 05]. Available from: <http://www.StressCosts.com>.

187. Tarantini, S. Pharmacologically-induced neurovascular uncoupling is associated with cognitive impairment in mice / S. Tarantini, P. Hertelendy, Z. Tucsek, M. N. Valcarcel-Ares, N. Smith, A. Menyhart, E. Farkas, E. L. Hodges, R. Towner, F. Deak, W. E. Sonntag, A. Csiszar, Z. Ungvari, P. Toth // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2015. – Vol. 35. – P. 1871–1881.

188. Tentolouris, N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome / N. Tentolouris, S. Liatis, N. Katsilambros // *Ann N Y AcadSci.* – 2006. – Vol. 1083. – P. 129–152.

189. Tidey, J. W. Social defeat stress selectively alters mesocorticolimbic dopamine release: an in vivo microdialysis study / J. W. Tidey, K. A. Miczek // *Brain Res.* – 1996. – Vol. 721. – P. 140–149.

190. Theoharides, T. C. Stress, inflammation and natural treatments / T. C. Theoharides, M. Kavalioti // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2018. – Vol. 32. – № 6. – P. 1345–1347.

191. Tsismenakis, A. J. The obesity epidemic and future emergency responders / A. J. Tsismenakis, C. A. Christophi, J. W. Burrell, A. M. Kinney, M. Kim, S. N. Kales // *Obesity.* – 2009. – Vol. 17. – № 8. – P. 1648–1650.

192. Ustun, T. B. Measuring health and disability : Manual for WHO disability

assessment schedule (WHODAS 2.0) / T. B. Ustun, N. Kostanjsek, S. Chatterji, J. Rehm. – Malta : World Health Organization, 2010. – 152 p.

193. Valentino, R. J. Endogenous opioids: the downside of opposing stress / R. J. Valentino, E. Van Bockstaele // *Neurobiology of stress*. – 2015. – Vol. 1. – P. 23–32.

194. Valtonen, M. K. Low-grade inflammation and depressive symptoms as predictors of abdominal obesity / M. K. Valtonen, D. E. Laaksonen, J. A. Laukkanen, T. Tolmunen, H. Viinamäki, H. M. Lakka, T. A. Lakka, L. Niskanen, J. Kauhanen // *Scandinavian journal of public health*. – 2012. – Vol. 40. – № 7. – P. 674–680.

195. Viau, V. Gender and puberty interact on the stress-induced activation of parvocellular neurosecretory neurons and corticotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the rat / V. Viau, B. Bingham, J. Davis, P. Lee, M. Wong // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146. – P. 137–146.

196. von Rosenberg, W. Resolving ambiguities in the LF/HF ratio: LF-HF scatter plots for the categorization of mental and physical stress from HRV / W. von Rosenberg, T. Chanwimalueang, T. Adjei, U. Jaffer, V. Goverdovsky, D. P. Mandic // *Frontiers in physiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 360.

197. Webb, H. E. Stress hormones and vascular function in firefighters during concurrent challenges / H. E. Webb, R. S. Garten, D. R. McMinn, J. L. Beckman, G. H. Kamimori, E. O. Acevedo // *Biol. Psychol.* – 2011. – Vol. 87. – P. 152–160.

198. 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 / E. S. Wohleb // *Frontiers in neuroscience*. – 2015. – Vol. 8. – P. 447.

199. Wohleb, E. S. Re-establishment of anxiety in stress-sensitized mice is caused by monocyte trafficking from the spleen to the brain / E. S. Wohleb, D. B. McKim, D. T. Shea, N. D. Powell, A. J. Tarr, J. F. Sheridan, J. P. Godbout // *Biol. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75. – P. 970–981. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.11.029.

200. World Health Organization. How to use the ICF: A practical manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), 2013.

201. Yamatsu, A. Effect of oral γ -aminobutyric acid (GABA) administration on sleep and its absorption in humans / A. Yamatsu, Y. Yamashita, T. Pandharipande, I. Maru, M. Kim // Food science and biotechnology. – 2016. – Vol. 25. – № 2. – P. 547–551.

202. Yao, B. Chronic stress: a critical risk factor for atherosclerosis / B. C. Yao, L. B. Meng, M. L. Hao, Y. M. Zhang, T. Gong, Z. G. Guo // Journal of International Medical Research. – 2019. – Vol. 47. – № 4. – P. 1429–1440.

203. Zhu, J. Metabolic regulation of cell growth and proliferation / J. Zhu, C. B. Thompson // Nature reviews Molecular cell biology. – 2019. – Vol. 20. – № 7. – P. 436–450.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение №1

Шкала психологического стресса PSM-25

Группа _____ № тестирования (1/2) _____ Пол _____ Возраст _____ Дата _____

Инструкция: Оцените ваше психическое состояние за последнюю неделю. Для этого рядом с каждым утверждением обведите авторучкой число от 1 до 8, которое наиболее точно определяет ваши переживания. Цифры от 1 до 8 означают частоту переживаний: 1 – никогда, 2 – крайне редко, 3 – очень редко, 4 – редко, 5 – иногда, 6 – часто, 7 – очень часто, 8 – постоянно (ежедневно).

1. Состояние напряженности и крайней взволнованности (взвинченности)	1 2 3 4 5 6 7 8
2. Ощущение кома в горле и/или сухости во рту	1 2 3 4 5 6 7 8
3. Я перегружен(а) работой. Мне совсем не хватает времени	1 2 3 4 5 6 7 8
4. Я второпях проглатываю пищу или забываю поесть	1 2 3 4 5 6 7 8
5. После работы я не могу отключиться от мыслей о незавершенных делах, проблемах, планах; я «застреваю» на переживаниях рабочих ситуаций и нерешенных вопросов, обдумываю свои идеи снова и снова	1 2 3 4 5 6 7 8
6. Я чувствую себя одиноким(ой) и непонятым(ой)	1 2 3 4 5 6 7 8
7. Я страдаю от физического недомогания; у меня головокружение, головные боли, напряженность и дискомфорт в области шейного отдела, боли в спине, спазмы в желудке	1 2 3 4 5 6 7 8
8. Я поглощен(а) мрачными мыслями, измучен(а) тревожными состояниями	1 2 3 4 5 6 7 8
9. Меня внезапно бросает то в жар, то в холод	1 2 3 4 5 6 7 8
10. Я забываю о встречах или делах, которые должен сделать или решить	1 2 3 4 5 6 7 8
11. У меня часто портится настроение; я легко могу заплакать от обиды или проявить агрессию, ярость	1 2 3 4 5 6 7 8
12. Я чувствую себя уставшим человеком	1 2 3 4 5 6 7 8
13. В трудных ситуациях я крепко стискиваю зубы (или сжимаю кулаки)	1 2 3 4 5 6 7 8
14. Я спокоен(на) и безмятежен(на)	1 2 3 4 5 6 7 8
15. Мне тяжело дышать и/или у меня внезапно перехватывает дыхание	1 2 3 4 5 6 7 8
16. Я имею проблемы с пищеварением и с кишечником (боли, колики, расстройства или запоры)	1 2 3 4 5 6 7 8
17. Я взволнован(а), обеспокоен(а), возбужден(а)	1 2 3 4 5 6 7 8
18. Я легко пугаюсь; шум или шорох заставляют меня вздрагивать	1 2 3 4 5 6 7 8
19. Мне необходимо более чем полчаса для того, чтобы уснуть	1 2 3 4 5 6 7 8
20. Я сбит(а) с толку; мои мысли спутаны; мне не хватает сосредоточенности и я не могу сконцентрировать внимание	1 2 3 4 5 6 7 8
21. У меня усталый вид; мешки или круги под глазами	1 2 3 4 5 6 7 8
22. Я чувствую тяжесть на своих плечах	1 2 3 4 5 6 7 8
23. Я встревожен(а), мне необходимо постоянно двигаться; я не могу стоять или сидеть на одном месте	1 2 3 4 5 6 7 8
24. Мне трудно контролировать свои поступки, эмоции, настроение или жесты	1 2 3 4 5 6 7 8
25. Я чувствую напряженность	1 2 3 4 5 6 7 8

Приложение №2

Опросник САН

Группа _____ № тестирования (1/2) _____ Пол _____ Возраст _____ Дата _____

Инструкция: Вам предлагается описать свое состояние, которое Вы испытываете в настоящий момент, с помощью таблицы, состоящей из 30 полярных признаков. В каждой строчке обведите авторучкой число, соответствующее степени (силе) выраженности данной характеристики.

1. Самочувствие хорошее	3	2	1	0	1	2	3	Самочувствие плохое
2. Чувствую себя сильным	3	2	1	0	1	2	3	Чувствую себя слабым
3. Пассивный	3	2	1	0	1	2	3	Активный
4. Малоподвижный	3	2	1	0	1	2	3	Подвижный
5. Веселый	3	2	1	0	1	2	3	Грустный
6. Хорошее настроение	3	2	1	0	1	2	3	Плохое настроение
7. Работоспособный	3	2	1	0	1	2	3	Разбитый
8. Полный сил	3	2	1	0	1	2	3	Обессиленный
9. Медлительный	3	2	1	0	1	2	3	Быстрый
10. Бездеятельный	3	2	1	0	1	2	3	Деятельный
11. Счастливый	3	2	1	0	1	2	3	Несчастный
12. Жизнерадостный	3	2	1	0	1	2	3	Мрачный
13. Напряженный	3	2	1	0	1	2	3	Расслабленный
14. Здоровый	3	2	1	0	1	2	3	Больной
15. Безучастный	3	2	1	0	1	2	3	Увлеченный
16. Равнодушный	3	2	1	0	1	2	3	Взволнованный
17. Восторженный	3	2	1	0	1	2	3	Унылый
18. Радостный	3	2	1	0	1	2	3	Печальный
19. Отдохнувший	3	2	1	0	1	2	3	Усталый
20. Свежий	3	2	1	0	1	2	3	Изнуренный
21. Сонливый	3	2	1	0	1	2	3	Возбужденный
22. Желание отдохнуть	3	2	1	0	1	2	3	Желание работать
23. Спокойный	3	2	1	0	1	2	3	Озабоченный
24. Оптимистичный	3	2	1	0	1	2	3	Пессимистичный
25. Выносливый	3	2	1	0	1	2	3	Утомляемый
26. Бодрый	3	2	1	0	1	2	3	Вялый
27. Соображать трудно	3	2	1	0	1	2	3	Соображать легко
28. Рассеянный	3	2	1	0	1	2	3	Внимательный
29. Полный надежд	3	2	1	0	1	2	3	Разочарованный
30. Довольный	3	2	1	0	1	2	3	Недовольный

Приложение №3

Гиссенский опросник психосоматических жалоб

Группа _____ № тестирования (1/2) _____ Пол _____ Возраст _____ Дата _____

Инструкция: Поставьте авторучкой крестик в пустой клетке соответствующей выраженности ваших жалоб. Жалобы оценивайте по шкале от 0 до 4: 0 – нет, 1 – слегка, 2 – несколько, 3 – значительно, 4 – сильно.

Я чувствую следующие недомогания	0	1	2	3	4
1. Ощущение слабости					
2. Сердцебиение, перебои в сердце или замирание сердца					
3. Чувство давления или переполнения в животе					
4. Повышенная сонливость					
5. Боли в суставах и конечностях					
6. Головокружение					
7. Боли в пояснице или спине					
8. Боли в шее (затылке) или плечевых суставах					
9. Рвота					
10. Тошнота					
11. Ощущение кома в горле, сужения горла или спазма					
12. Отрыжка					
13. Изжога или кислая отрыжка					
14. Головные боли					
15. Быстрая истощаемость					
16. Усталость					
17. Чувство оглушенности (помрачения сознания)					
18. Чувство тяжести или усталости в ногах					
19. Вялость					
20. Колющие или тянущие боли в груди					
21. Боли в желудке					
22. Приступы одышки (удушья)					
23. Ощущение давления в голове					
24. Сердечные приступы					