

Стресс как основа полиморбидности и способы его коррекции на ранних этапах

О.А. Полякова , <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>, docpolyakova.olga@gmail.com

И.Ф. Кроткова, <https://orcid.org/0000-0002-9597-1648>, krotira@mail.ru

С.Н. Литвинова, <https://orcid.org/0000-0002-7980-4372>, tanya.lowyer@mail.ru

О.Д. Остроумова, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1

Резюме

Стресс является неотъемлемой частью повседневной личной и трудовой жизни каждого человека и одним из важных факторов, влияющих на здоровье и продолжительность жизни. Неадекватный, чрезмерный или длительный стресс, превышая естественные регуляторные возможности и адаптационные ресурсы организма, приводит к изменению гомеостаза и широкому спектру проблем, включая метаболический синдром, ожирение, психические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания и др. Учитывая, что стресс в данном контексте выступает как фактор риска этих состояний, а они могут сочетаться у пациента, его можно рассматривать как основу развития у пациента полиморбидного фона. Полиморбидность – сочетание у больного сразу двух и более заболеваний, рассматривается в настоящее время как одна из самых серьезных проблем современной медицины, требующей от врача углубленных знаний в различных междисциплинарных областях. Полиморбидность связана с более частым обращением за медицинской помощью, более низким качеством жизни и более высоким риском преждевременной смертности. В связи с этим понимание патофизиологии стресса и знание способов его коррекции на ранних этапах является актуальной медицинской задачей, требующей решения. В настоящей работе приводится краткий обзор организации и (пато-)физиологии стрессовой системы человека, обсуждается роль стресса в развитии полиморбидности, в частности ее кардиометаболического фенотипа, на примере взаимосвязи острого и хронического психологического стресса с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, описываются способы управления стрессом на ранних этапах, включая применение комбинированного препарата фенобарбитала и этилбромизовалерианата с мультимодальным спектром действия.

Ключевые слова: острый стресс, хронический стресс, дистресс, психологический стресс, патофизиология стресса, коморбидность, фенобарбитал, этилбромизовалерианат

Для цитирования: Полякова О.А., Кроткова И.Ф., Литвинова С.Н., Остроумова О.Д. Стресс как основа полиморбидности и способы его коррекции на ранних этапах. *Медицинский совет*. 2022;16(21):96–105. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-96-105>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stress as the basis of polymorbidity and ways to correct it in the early stages

Olga A. Polyakova , <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>, docpolyakova.olga@gmail.com

Irina F. Krotkova, <https://orcid.org/0000-0002-9597-1648>, krotira@mail.ru

Svetlana N. Litvinova, <https://orcid.org/0000-0002-7980-4372>, tanya.lowyer@mail.ru

Olga D. Ostroumova, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>, ostroumova.olga@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Stress is an integral part of every person's daily personal and work life, and one of the important factors affecting health and longevity. Excessive or prolonged stress, exceeding natural regulatory capabilities and adaptive resources of the body, leads to changes in homeostasis and a wide range of problems, including metabolic syndrome, obesity, mental disorders, cardiovascular disease, etc. Given that stress in this context acts as a risk factor for these conditions, and they can be combined in a patient, it can be seen as the basis for the development of polymorbidity. Polymorbidity, the combination of two or more diseases in a patient, is currently regarded as one of the most serious problems of modern medicine, requiring from the doctor in-depth knowledge in various interdisciplinary areas. Polymorbidity is associated with more frequent use of medical care, lower quality of life, and a higher risk of premature mortality. In this regard, understanding the pathophysiology of stress and knowing how to correct it early is an urgent medical challenge that needs to be solved. The present work gives a brief overview of the organization and (patho-)physiology of the human stress system, discusses the role of stress in the development of polymorbidity, in particular its cardiometabolic phenotype, using the example of the relationship between acute and chronic psychological stress and the development of cardiovascular disease, describes ways of stress management in the early stages, including the use of the combined drug phenobarbital and ethylbromizovalerianate with a multimodal spectrum of action.

Keywords: acute stress, chronic stress, distress, psychological stress, stress pathophysiology, comorbidity, phenobarbital, ethylbromisovalerianate

For citation: Polyakova O.A., Krotkova I.F., Litvinova S.N., Ostroumova O.D. Stress as the basis of polymorbidity and ways to correct it in the early stages. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(21):96–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-96-105>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Стресс является неотъемлемой частью повседневной личной и трудовой жизни каждого человека и одним из важных факторов, влияющих на здоровье и продолжительность жизни. С биологической точки зрения стресс определяется как состояние угрозы гемодинамическому равновесию, т. е. гомеостазу или эустазу, возникающее в результате воздействия широкого спектра внутренних или внешних, реальных или воспринимаемых стимулов, определяемых как стрессоры [1, 2]. Для сохранения оптимального гемодинамического состояния организм человека выработал сложную стрессовую систему, которая путем перенаправления энергии в соответствии с текущими потребностями организма осуществляет процессы его адаптации и саморегуляции [3].

Физиологические и поведенческие изменения, возникающие в ответ на воздействие стрессоров, составляют стрессовую реакцию. Стрессовая реакция, как правило, является адаптивным (эустресс) процессом и опосредуется сложным взаимодействием нервных, эндокринных и иммунных механизмов, которые включают активацию симпатoadрено-медуллярной (САМ) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) осей [4]. Однако нередко реакция на стресс становится дезадаптивной (дистресс) и разрушительной, если стрессор слишком сильный, частый или длительный (повторяющийся острый стресс или хронический стресс). Этот процесс, ведущий к иной гемодинамической адаптации, был определен как аллостаз, или какостаз [5].

Неадекватный, чрезмерный или длительный стресс, превышая естественные регуляторные возможности и адаптационные ресурсы организма, приводит к изменению гомеостаза, накоплению аллостатической или, правильнее сказать, какостатической нагрузки (т. е. совокупного патофизиологического бремени организма), связанной с дезадаптивными реакциями, и к широкому спектру проблем, включая метаболический синдром, ожирение, рак, психические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), повышенную восприимчивость к инфекциям и др. [1, 6–8]. В данном случае стресс выступает как фактор риска этих заболеваний, а учитывая, что данные состояния могут сочетаться у одного больного, стресс (дистресс) в этом контексте может рассматриваться в качестве основы развития полиморбидности.

Под полиморбидностью понимают наличие у пациента 2 или более хронических заболеваний. Недавние оценки показали, что до 72% населения в целом имеют

различные фенотипы полиморбидности [9]. Высокая распространенность полиморбидности в основном объясняется ростом заболеваемости хроническими заболеваниями в сочетании с увеличением продолжительности жизни [10]. Так, большинство эпидемиологических исследований обнаружили, что к 30 годам жизни примерно 10–18% населения имели более одного заболевания, а к возрасту 50–60 лет этот показатель составлял от 30 до 50%, к 70 годам от 60 до 75% и к 80 годам – около 80% [9]. В когорте National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1994–2004 гг. 56,7% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) также страдали артритом, 24,8% – сахарным диабетом (СД) и 14,3% частыми психическими расстройствами [11]. Без сомнения, полиморбидность является одной из самых серьезных проблем, с которыми сталкиваются работники здравоохранения. Полиморбидность связана с более частым обращением за медицинской помощью [12], более низким качеством жизни [13] и более высоким риском преждевременной смертности [14].

Наряду с растущим пониманием полиморбидности и связанных с ней факторов риска, требуется разработка алгоритмов, объединяющих все аспекты медицинской помощи, включая и управление стрессом. Кроме того, необходимо учитывать, что и сами хронические состояния могут вызывать стресс из-за их симптомов, долгосрочного прогноза и других связанных с этим проблем, таких как лечение и его стоимость. Например, у людей с хроническими заболеваниями, такими как ССЗ, астма, артрит или СД, стресс может усиливать последствия болезни, а также снижать приверженность к лечению, что в свою очередь приводит к психологическому дистрессу (состояние, характеризующееся симптомами тревоги и депрессии), ухудшению состояния здоровья и повышенному риску развития тяжелых и хронических психических и соматических осложнений [15–17]. Также стресс вносит значительный вклад в более высокие показатели смертности в зависимости от своего уровня [18], причем еще больше смертей, связанных со стрессом, наблюдается среди людей с полиморбидностью [19]. Эти результаты ясно показывают, что люди с полиморбидностью являются особенно восприимчивой группой к повышенному уровню стресса.

Таким образом, поскольку бремя полиморбидности представляет собой растущую проблему общественного здравоохранения, и стресс может рассматриваться как один из основополагающих факторов ее развития, понимание патофизиологии стресса и знание способов его коррекции на ранних этапах является актуальной медицинской задачей, требующей решения. В связи

с этим в настоящей работе приводится краткий обзор организации и (пато-)физиологии стрессовой системы человека, обсуждается роль стресса в развитии полиморбидности, в частности ее кардиометаболического фенотипа, на примере взаимосвязи острого и хронического психологического стресса с развитием ССЗ, описываются способы управления стрессом на ранних этапах, включая применение комбинированного препарата фенобарбитала и этилбромизовалерианата с мультимодальным спектром действия.

ОРГАНИЗАЦИЯ СТРЕСС-СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

Стрессовая система человека включает в себя центральные и периферические компоненты. Центральные компоненты расположены в гипоталамусе и стволе мозга, включая, соответственно, ГН ось и систему голубое пятно-норадреналин/вегетативная нервная система (ВНС). Последняя состоит из САМ оси, симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. Компоненты стрессовой системы взаимодействуют с несколькими другими основными ядрами мозга и нейромодуляторными системами, такими как мезокортикальная и мезолимбическая дофаминергическая система, участвующая в вознаграждении и мотивации, центральное ядро миндалевидного тела, участвующее в формировании страха и/или гнева, эндоканнабиноидная система, участвующая в когнитивной и физиологической регуляции, и центральная циркадная система, участвующая во временной организации [3, 20, 21]. Соответствующая регуляция ГН оси, по крайней мере, частично зависит от ВНС, особенно от вагусных влияний [21]. Основными периферическими эффекторными молекулами являются конечные гормоны ГН и САМ осей: глюкокортикоиды (кортизол) и катехоламины (норадреналин и адреналин) соответственно [3]. Глюкокортикоиды оказывают свои плеiotропные эффекты в основном через глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы на геномном, негеномном и митохондриальном уровнях [22, 23].

Циркадная система человека является основным временным модулятором активности стресс-системы, необходимым для подготовки организма к более высоким энергетическим потребностям, возникающим в фазу бодрствования [24]. Прямые и не прямые нейронные проекции от супрахиазматического ядра достигают нейронов медиального парвоцеллюлярного паравентрикулярного ядра, модулируя секрецию содержащихся в них кортикотропин-рилизинг гормона и вазопрессина, и гипоталамических нейронов, влияющих на вегетативные центры в стволе головного и спинного мозга и косвенно на мозговой слой надпочечников и, следовательно, на высвобождение катехоламинов [20]. Таким образом, активность стресс-системы у человека в состоянии покоя имеет отчетливый суточный паттерн, при этом уровни циркулирующих глюкокортикоидов резко возрастают во второй половине ночи и достигают пика рано утром [25]. Аналогичным образом основные маркеры ВНС (например, частота сердечных сокращений (ЧСС),

артериальное давление (АД), барорефлекс, вариабельность сердечного ритма, уровень норадреналина и адреналина плазмы крови) также демонстрируют устойчивые циркадные колебания с отчетливым пиком активности симпатического и парасимпатического отделов в утренние часы [20]. Таким образом, ГН ось и ВНС подготавливают организм к более высоким энергетическим потребностям фазы бодрствования.

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СТРЕССА

В ответ на острый стресс ВНС немедленно реагирует через активацию симпатического отдела и САМ оси и центральную активацию ГН оси (первая волна стрессового ответа) [2, 3]. Активация симпатического отдела ВНС стимулирует локальное высвобождение норадреналина из терминальных отделов постганглионарных нейронов, а активация САМ оси – локальное и системное (из мозгового слоя надпочечников) высвобождение норадреналина и адреналина соответственно [2, 3]. Центральная активация ГН оси в паравентрикулярном ядре гипоталамуса стимулирует высвобождение кортикотропин-рилизинг гормона и вазопрессина в гипофизарную портальную систему. Кортикотропин-рилизинг гормон и вазопрессин синергично стимулируют секрецию адренокортикотропного гормона гипофизом, который затем достигает коры надпочечников через выброс в системную циркуляцию и активирует производство и секрецию глюкокортикоидов [1–3]. Глюкокортикоиды обладают множеством действий, представляя собой вторую волну стрессового ответа, необходимую для активации, поддержания и снижения (т. е. отрицательной обратной связи высвобождения адренокортикотропного гормона) стрессового ответа посредством их влияния на нескольких уровнях ГН оси и симпатического отдела ВНС [26].

Общие и детальные эффекты, связанные с острой активацией стрессовой системы, представлены в *таблице* [3, 27].

В отличие от обычно ограниченной по времени стрессовой реакции на острые стрессоры, активация стресс-системы в результате хронических психологических и/или физических стрессоров часто приводит к длительной или повторяющейся активации, которая может иметь долгосрочные, пагубные последствия для психического и физического здоровья и может инициировать и/или влиять на развитие, естественное течение и исходы заболеваний [28]. Такая дисрегуляция стресс-системы связана с широким спектром сложных поведенческих (например, тревога, депрессия, расстройства питания, посттравматические стрессовые расстройства, нарушения сна и т. д.) и соматических расстройств (например, синдромы хронической боли и усталости, ожирение, метаболический синдром, хроническое воспаление, СД 2-го типа, гипертония, атеросклероз, ССЗ, остеопения/остеопороз, онкология и т. д.), приводящих к сокращению продолжительности жизни [27, 29–31]. Фактически хронический стресс рассматривается как общий фактор риска 75–90% хронических неинфекционных заболеваний [32]. Основным патофизиологическим изменением, происходящим при

- **Таблица.** Общие и детальные эффекты, связанные с острой активацией стрессовой системы [3, 27]
- **Table.** General and detailed effects associated with acute activation of the stress response system [3, 27]

Система	Общий эффект	Детальные эффекты
Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось	↑ активация	<ul style="list-style-type: none"> • высвобождение КРГ и вазопрессина из паравентрикулярного ядра в гипофизарную систему • КРГ-индуцированный выброс АКТГ из гипофиза • АКТГ-индуцированная выработка и секреция ГК в коре надпочечников • связанные с ГК рецепторные и нереперторные вторичные действия (т.е. геномные, негеномные, митохондриальные) • связанная с ГК петля отрицательной обратной связи через подавление активации паравентрикулярного ядра и гипофиза
Симпатический отдел ВНС и симпатoadрено-медуллярная ось	↑ активация	<ul style="list-style-type: none"> • голубое пятно/норадреналин-стимулированная α-1-адренорецептор-индуцированная активация преганглионарных ацетилхолиновых эфферентных симпатических волокон, проецирующихся на постганглионарные симпатические ганглии • активация симпатического отдела ВНС – индуцированное высвобождение норадреналина (локально) из длинных постганглионарных нейронов • активация симпатoadрено-медуллярной оси – высвобождение адреналина (системно) из модифицированных постганглионарных хромоафинных клеток мозгового слоя надпочечников
Парасимпатический отдел ВНС	↓ торможение	<ul style="list-style-type: none"> • двойное ядро и дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва стимулирует α-2-адренорецепторное торможение преганглионарных эфферентных парасимпатических волокон, проецирующихся на короткие постганглионарные нейроны в терминальных ганглиях эфферентных тканей
Мезокортикальная и мезолимбическая система	↑ стимуляция	<ul style="list-style-type: none"> • активация префронтальной коры (→ нисходящее торможение стресс-системы) • активация дофаминергических нейронов вентральной области покрышки и прилежащего ядра прозрачной перегородки (→ мотивация, подкрепление, вознаграждение, эйфория/дисфория)
Проопиомеланокортиновая нейронная система	↑ стимуляция	<ul style="list-style-type: none"> • стимуляция высвобождения α-меланокортина и β-эндорфина (→ торможение стресс-системы, анальгезия, анорексия) • подавление высвобождения гонадолиберина
Система терморегуляции	↑ стимуляция	<ul style="list-style-type: none"> • активация терморегулирующих центров (→ повышение температуры) • прямое пирогенное действие воспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО-α)
Регуляция аппетита	↓ первичное торможение	<ul style="list-style-type: none"> • КРГ- и α-меланокортин-связанные и прямые анорексигенные эффекты (→ анорексия) • ингибирование орексина и нейропептида Y • стимуляция секреции лептина и инсулина
	↑ вторичная стимуляция	<ul style="list-style-type: none"> • ГК оказывают прямое орексигенное действие • стимуляция секреции гипоталамического нейропептида Y • стимуляция секреции орексина и грелина
Гипоталамо-гипофизарно-ростовая ось	↓ торможение	<ul style="list-style-type: none"> • КРГ-индуцированное высвобождение соматостатина • соматостатин-индуцированное подавление высвобождения соматотропного гормона • связанное с ГК ингибирование влияния инсулинподобного фактора роста 1 на ткани-мишени
Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось	↓ торможение	<ul style="list-style-type: none"> • соматостатин-индуцированное ингибирование высвобождения тиреолиберина и выработки тиреотропного гормона (→ гипотиреоз) • связанное с ГК подавление 5-дейодиназы (→ ингибирование периферического преобразования трийодтиронина)
Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось	↓ торможение	<ul style="list-style-type: none"> • КРГ-индуцированное подавление высвобождения гонадолиберина (→ гипогонадизм) • связанная с ГК устойчивость гипофизарной, гонадной тканей и тканей-мишеней к половым стероидам • связанное с воспалительными цитокинами подавление пульсирующей секреции гонадолиберина из гипоталамуса и в процессе овариального/тестикулярного стероидогенеза
Метаболизм	↑ катаболизм	<ul style="list-style-type: none"> • адренергическая и связанная с ГК стимуляция глюконеогенеза, гликогенолиза, липолиза и печеночной секреции глюкозы (→ гипергликемия) • связанная с ГК резистентность к инсулину и лептину • связанный с ГК антагонизм действия соматотропного гормона и половых стероидов на жировую ткань, мышцы и кости
	↓ активности желудка	<ul style="list-style-type: none"> • связанное с вагусом снижение секреции соляной кислоты и моторики желудка
Функция желудочно-кишечного тракта	↑ активности толстой кишки	<ul style="list-style-type: none"> • стимуляция моторики толстой кишки, связанная с крестцовым отделом парасимпатической нервной системы
	↓ врожд. им-т	<ul style="list-style-type: none"> • адренергическая и КРГ-индуцированная стимуляция системной печеночной и селезеночной продукции ИЛ-6 (→ стимуляция синтеза белков острой фазы, например, СРБ)
Иммунная система	↓ клет. им-т	<ul style="list-style-type: none"> • ИЛ-6-индуцированная стимуляция секреции ГК и подавление ФНО-α и ИЛ-1
	↑ гум. им-т	<ul style="list-style-type: none"> • противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты, связанные с ГК (изменение миграции и функции лейкоцитов, снижение продукции цитокинов и других медиаторов воспаления, ингибирование иммунного воздействия на ткани-мишени)
	↓ воспаление	<ul style="list-style-type: none"> • адренергическое и связанное с ГК ингибирование врожденного иммунитета и высвобождения цитокинов Т-хелперами-1 (интерферон-γ, ИЛ-12) • адренергическая и связанная с ГК стимуляция высвобождения цитокинов Т-хелперами-2 (ИЛ-10) • КРГ-индуцированная дегрануляция тучных клеток
	↑ тлеющее воспаление (при хрон. стрессе)	<ul style="list-style-type: none"> • адренергическое и связанное с ГК ингибирование врожденного иммунитета и высвобождения цитокинов Т-хелперами-1 (интерферон-γ, ИЛ-12) • адренергическая и связанная с ГК стимуляция высвобождения цитокинов Т-хелперами-2 (ИЛ-10) • КРГ-индуцированная дегрануляция тучных клеток

Примечание: АКТГ – адренокортикотропный гормон, ВНС – вегетативная нервная система, ГК – глюкокортикоиды, ИЛ – интерлейкин, КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон, СРБ – С-реактивный белок, ФНО- α – фактор некроза опухоли α .

хроническом стрессе, является нарушение реактивности ГГН и САМ осей.

Хроническая активация ГГН оси и соответствующее длительное воздействие системных эффектов глюкокортикоидов, к которым относят стимуляцию глюконеогенеза, снижение утилизации глюкозы клетками и последующее повышение уровня глюкозы в крови; повышенную мобилизацию жирных кислот из мышечной и жировой ткани и, таким образом, увеличение концентрации свободных жирных кислот в плазме крови; антагонизм благоприятному анаболическому действию соматотропного гормона, инсулина и половых стероидов на ткани-мишени и др., приводят к увеличению объема висцеральной жировой ткани, развитию резистентности к инсулину и метаболическому синдрому, а также к подавлению активности остеобластов, снижению тощей массы тела и развитию остеопении и остеопороза [3, 27, 33]. Кроме того, дисрегуляция ГГН оси оказывает жизненно важное влияние на иммунную систему: изменение уровня глюкокортикоидов влияет на все аспекты клеточного, гуморального, врожденного и адаптивного иммунитета, способствуя тем самым повышению восприимчивости к инфекциям, иммунным и воспалительным заболеваниям, аллергии и онкологии [34]. Гиперкортизолемическое состояние (начальные стадии хронического стресса) может привести к иммуносупрессии, наряду с переключением с Т-хелперов 1-го типа, клеточного звена иммунитета, на Т-хелперы 2-го типа – на гуморальное звено иммунитета, в то время как гипокортизолемическое состояние (поздние стадии хронического стресса) может привести к гиперактивности иммунной системы и усилению воспалительных реакций из-за снижения супрессивного эффекта кортизола [27, 35, 36]. Развивающееся вследствие последнего хроническое вялотекущее воспаление также способствует формированию и укреплению порочного круга развития метаболических нарушений.

Хроническая активация САМ оси приводит к усугублению ее основных эффектов, которые при оптимальном воздействии стрессоров не приводят к какостатической перегрузке: повышение АД, увеличение ЧСС и сердечного выброса; увеличение содержания в плазме свободных жирных кислот, триглицеридов, холестерина; повышение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови; снижение притока крови к почкам, желудочно-кишечному тракту, коже и др. [3, 27, 33]. Эти эффекты могут способствовать повышению риска развития атеросклероза, гипертонии, аритмии, тромбозов, приступов стенокардии у лиц, имеющих ИБС, и внезапной сердечной смерти от фатальных нарушений ритма и проводимости, инфаркта миокарда [3, 27, 33].

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что хронический стресс ассоциирован с развитием самого частого кардиометаболического фенотипа полиморбидности. В связи с этим, далее более подробно будет рассмотрена связь между стрессом и сердечно-сосудистым риском, а также потенциальные механизмы, с помощью которых психологический стресс может способствовать развитию ССЗ.

АССОЦИАЦИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Психологический стресс возникает тогда, когда человек осознает, что требования окружающей среды истощают или превышают его психологические ресурсы или адаптивные способности, ставя под угрозу его благополучие [37]. В современной транзакционной модели стресса именно когнитивная оценка ситуации человеком определяет, воспринимается ли ситуация как стрессор, который, следовательно, вызывает стрессовую реакцию или нет [38]. К важным факторам психологического стресса относятся работа, семейные разногласия, социальная изоляция, финансовые кризисы, социально-экономический статус, бремя ухода за хронически больным или страдающим деменцией членом семьи, а также смерть супруга или любимого человека. Дополнительные современные факторы стресса, в том числе социальные сети и пандемия COVID-19, только усилили нынешний уровень стресса [37, 39].

Острый психологический стресс. Имеются многочисленные сообщения, в которых стихийные бедствия или техногенные трагедии связаны с увеличением частоты острых сердечно-сосудистых событий [37, 40–44]. Например, отчет о ежедневной смертности во время землетрясения в Нортридже (Калифорния) в 1994 г., показал, что в то время как в течение недели до землетрясения среднее установленное число внезапных смертей, связанных с атеросклеротическими ССЗ, составило $4,6 \pm 2,1$, в день землетрясения их число увеличилось в 5 раз и составило в среднем 24 случая в день [40]. Другие сообщения о неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях из-за острого стресса так же примечательны. Многократное увеличение числа пациентов с острым инфарктом миокарда и внезапной сердечной смертью наблюдалось в израильском медицинском центре через несколько дней после первых иракских ракетных ударов во время войны в Персидском заливе [41]. А перекрестный анализ случаев из Стокгольмской кардиологической эпидемиологической программы (с англ. «Stockholm heart epidemiology programme», SHEEP), показал, что наличие «жестких» сроков для выполнения рабочих задач («had a high pressure deadline», в соответствии с опросником) было ассоциировано с шестикратным увеличением риска развития инфаркта миокарда в течение последующих 24 часов [43]. Эти данные позволяют предположить, что тяжелые острые стрессоры действительно могут спровоцировать ишемию, инфаркт миокарда и аритмию.

Еще одним заметным проявлением острого психологического стресса является стрессовая кардиомиопатия или «синдром разбитого сердца». Стресс-кардиомиопатия представляет собой форму нейрокардиогенного оглушения миокарда, при котором у пациентов, перенесших недавний интенсивный психологический стресс, развивается характерная дисфункция левого желудочка, сопровождающаяся патологическими изменениями на электрокардиограмме и повышением концентрации

кардиоспецифичного тропонина в крови, которые могут имитировать острый инфаркт миокарда [45]. К наиболее распространенным психологическим стрессорам в данном случае относятся стихийные бедствия, смерть близкого человека и серьезные финансовые потери, произошедшие за 1–5 дней до развития симптоматики [45].

Возможные патофизиологические механизмы, с помощью которых острый психологический стресс приводит к ишемии миокарда, дисфункции левого желудочка и инфаркту миокарда [37, 46–49]:

- сочетание коронарной вазоконстрикции, возникающей вследствие гиперсимпатикотонии, в месте имеющегося коронарного поражения с повышением ЧСС, АД и потребности миокарда в кислороде;
- увеличение тромботических факторов (активация агрегационной способности и провоспалительной активности тромбоцитов, увеличение циркулирующих тромбоцитарных агрегатов, уровней фибриногена) и вязкости крови;
- повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α), вероятно способствующих развитию сосудистого воспаления и дестабилизации атероматозных бляшек.

Хронический психологический стресс. Появляется все больше данных, которые, по-видимому, устанавливают связь между хроническим психологическим стрессом и ССЗ. Так, используя дизайн «случай-контроль», всемирное исследование INTERHEART [50], в котором было проанализировано около 25 000 участников, показало, что стресс на работе постоянно связан со статистически значимым повышенным риском инфаркта миокарда и что существует зависимость «доза-реакция» с периодически возникающим стрессом (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,45; 99% доверительный интервал (ДИ) 1,30–1,61) и постоянным стрессом (скорректированное ОШ 2,17; 99% ДИ 1,84–2,55) в целом. Аналогичные результаты «доза-реакция» были получены для финансового стресса и стрессовых жизненных событий [50]. Результаты были скорректированы с учетом возраста, пола, географического региона и статуса курения [50]. В популяционном когортном исследовании (использование данных международного исследования «Prospective Urban Rural Epidemiology study» (PURE) с участием более 100 000 человек), в котором психологический стресс оценивался при включении в исследование, после среднего периода наблюдения в 10,2 года было обнаружено, что люди с высоким уровнем стресса имели более высокий риск развития ССЗ (отношение рисков (ОР) 1,22; 95% ДИ 1,08–1,37) и инсульта (ОР 1,30; 95% ДИ 1,09–1,56) после поправки на традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, по сравнению с теми, кто не испытывал стресса [51].

Метаанализ 6 проспективных когортных исследований ($n = 119\ 696$), в которых оценивали самооценку воспринимаемого стресса и последующего случая ИБС, определил совокупный коэффициент риска 1,27 (95% ДИ 1,12–1,45) для лиц с высоким уровнем воспринимаемого стресса по сравнению с лицами с низким уровнем воспринимаемого стресса [52].

Многочисленные исследования изучали взаимосвязь между стрессом, связанным с работой, и ССЗ. Девятилетнее наблюдение за теми, кто завершил исследование Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [53], показало, что чем больше количество стрессоров на работе, тем выше риск последующей смерти от ССЗ. У лиц с тремя и более факторами стресса на работе статистически значимый скорректированный относительный риск (отнР) по сравнению с лицами без факторов стресса на работе составил 1,37 (95% ДИ 1,09–1,72) [53]. В многогрупповом отчете консорциума «Individual Participant Data Meta-analysis in Working Populations» (IPD-Work) было обнаружено, что у людей с кардиометаболическими заболеваниями стресс на работе был связан со значительно повышенными показателями общей смертности (скорректированный коэффициент риска 1,68; 95% ДИ 1,19–2,35) и смертности от ССЗ (скорректированный коэффициент риска – 1,71) [54]. Один недавний всесторонний обзор исследований стресса на работе и ССЗ показал, что отнР ССЗ варьируется от отсутствия статистически значимого повышенного риска до отнР = 4,53 [55]. Авторы другого обширного обзора, в котором изучались как отдельные исследования, так и многочисленные метаанализы, пришли к выводу, что стресс на работе увеличивает риск возникновения ИБС и инсульта на 10–40% [56].

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – это психическое расстройство, связанное со стрессом, которое возникает после воздействия потенциально травмирующего жизненного события [57]. Хотя ПТСР обычно ассоциируется с военными конфликтами, оно может быть результатом физического или сексуального насилия, жестокого обращения в детстве или в семье, а также воздействия травмирующих событий (например, массовая стрельба из огнестрельного оружия, стихийное бедствие). По данным метаанализа 9 проспективных исследований ($n = 151\ 144$), оценивающего связь между ПТСР и возникшей ИБС, коэффициент риска развития ИБС составил 1,61 (95% ДИ 1,46–1,77; $p < 0,0005$), а после учета сопутствующей депрессии – 1,46 (95% ДИ 0,26–1,69; $p < 0,0005$) [58].

В целом психологический стресс, по оценкам, связан с ≈ 40 – 60% повышенным риском развития ИБС [59]. Абсолютная величина повышенного сердечно-сосудистого риска при стрессе может быть выше у лиц с высоким риском развития ССЗ или с установленным ССЗ, чем у более здоровых людей [44].

Возможные механизмы, с помощью которых хронический психологический стресс может способствовать ССЗ [31, 44, 60–68]:

- хроническая стимуляция симпатического отдела ВНС из-за стресса приводит к повышению АД и развитию гипертонии – одному из основных факторов риска ССЗ;
- повышенный уровень кортизола при хронической активации ГН оси повышает резистентность к инсулину, АД и способствует центральному перераспределению жировой ткани;
- развитие хронического вялотекущего воспаления – потенцирование сосудистого воспаления; хронический стресс в некоторых, хотя и не во всех, исследованиях был связан с повышенным уровнем С-реактивного белка,

воспалительных цитокинов и АД [38, 68]; также считается, что повышенная активация костного мозга, которая была показана у пациентов с повышенным уровнем стресса, приводит к увеличению моноцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины;

■ хронический психологический стресс способствует развитию или, по крайней мере, прогрессированию атеросклероза и может привести к пагубным факторам образа жизни, включая курение (и снижение успеха в прекращении курения), нездоровые привычки в еде, снижение физической активности и сна, более низкой приверженности к медикаментозной терапии (например, антигипертензивным и гиполипидемическим препаратам) и наблюдению у специалиста, увеличивающим вероятность развития ССЗ, а также ожирения, гипергликемии и СД.

Также следует отметить, что были проведены исследования, оценивающие связь между воспринимаемым стрессом и повышенной активностью миндалевидного тела (по оценке с помощью позитронно-эмиссионной томографии /компьютерной томографии). Так, A. Tawakol et al. [68] установили, что высокая метаболическая активность миндалевидного тела (индикатор нервной активности, связанной со стрессом) ассоциирована с повышенной активацией костного мозга и сосудистым воспалением, и что в течение среднего периода наблюдения в 3,7 года она связана с повышенным риском развития ССЗ (ОР 1,59; 95% ДИ 1,27–1,98; $p < 0,0001$) даже после многофакторной корректировки на сердечно-сосудистые факторы риска. Это исследование предполагает, что миндалевидное тело может быть ключевым механистическим звеном в любой причинно-следственной связи между стрессом и ССЗ [68].

Таким образом, частый острый и длительный/хронический стресс потенцирует атеросклероз, метаболическую дисрегуляцию и снижение внимания пациента к собственному здоровью, приводящих к накоплению коморбидных состояний и развитию последующих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий.

УПРАВЛЕНИЕ СТРЕССОМ

Общие принципы управления стрессом (немедикаментозные подходы):

А. Соблюдение гигиены и принципов здорового питания, сбалансированной диеты, в особенности содержащей витамины группы В, витамин А, витамин С (антиоксидант, а также дополнительно уменьшает количество гидрокортизона [69]), незаменимые аминокислоты и магний (снижение уровня высвобождения жирных кислот, регуляция сердечного ритма) [70].

Б. Регулярная физическая активность.

В. Снижение стресса на основе практики осознанности (с англ. «Mindfulness-Based Stress Reduction», MBSR); участники программы MBSR изучают дыхательную гимнастику, техники «сканирования» тела и легкие физические упражнения, включая плавные движения и растяжку (например, занятия хатха-йогой) [71].

Г. Когнитивно-поведенческая терапия – это вид психотерапии, направленный на изменение мыслей, убежде-

ний и восприятий, а также изменение модели поведения, позволяющих снизить уровень стресса [72].

Д. Практика Tai Chi Chuan, сочетающая аэробные упражнения и медитацию, направленные на улучшение психоэмоционального состояния; согласно растущим исследованиям, недавно было показано, что практика Tai Chi Chuan улучшает положительные эмоции и снижает психологический стресс [73].

Управление стрессом на ранних этапах его развития (медикаментозные подходы)

Современный подход к терапии нарушений, ассоциированных со стрессом, предполагает использование комбинированных препаратов, обладающих как седативным, спазмолитическим, так и снотворным эффектом [74]. Достижимое за счет этого комплексное воздействие на центральные и периферические уровни стрессовой системы позволяет своевременно предотвратить гиперактивацию ГН и СМА осей и вероятность развития аллоstaticкой перегрузки, способствуя эффективному контролю стресса. Кроме того, выбор лекарственного препарата с мультимодальным механизмом действия способствует повышению приверженности пациентов к терапии.

Одним из таких препаратов является Валокордин® (Krewel Meuselbach GmbH, Германия) (капли для приема внутрь), активные компоненты которого представлены фенобарбиталом (18,4 мг), этилбромизовалерианатом (18,4 мг/мл) и вспомогательными веществами в виде мятного (1,29 мг) и хмелевого (0,18 мг) масел, оказывающих в комплексе седативный, спазмолитический и снотворный эффекты [75]. В режиме по требованию Валокордин® способствует купированию острых симптомов стресса (состояние нервозности, сердцебиение, чувство нехватки воздуха, мышечное напряжение), приводя к быстрому снижению возбудимости адренергических и холинергических структур и нормализации ЧСС, уровня АД и частоты дыхательных движений.

Имеются сведения, что применение Валокордина® в терапевтических дозах в условиях стресса эффективно помогает справиться с бессонницей, повышенной тревожностью, нервным напряжением и клиническими проявлениями вегетативной дисфункции [74, 75]. По данным В.А. Куташова [74], прием Валокордина® по 15 капель 3 раза в день в течение 3 нед. в составе комплексной терапии у лиц с диагнозом «головная боль напряжения, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы» и имеющих влияние профессионального стресса («рабочий» стресс), приводил к нормализации общего физического и психического самочувствия и купированию основных клинических симптомов. При этом вегетотропное и антистрессорное действие не сопровождалось выраженным седативным эффектом и сонливостью, что позволяло успешно использовать этот препарат у работающих пациентов. Также следует отметить, что эффекты от курсовой терапии Валокордином® сохранялись на протяжении 6, 9 и 12 мес. наблюдения у 88,3, 61,1 и 49,9% соответственно [74]. Препарат не оказывал негативного влияния на когнитивные функции, хорошо переносился и не вызывал привыкания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом стресс может оказывать как положительное, так и вредное воздействие. Благоприятное влияние стресса заключается в сохранении гемодинамического равновесия. Однако во многих случаях вредные последствия стресса получают большее внимание, в связи с их ролью в различных патологических состояниях и заболеваниях. Как обсуждалось в этом обзоре, в реакцию организма на стресс вовлечены различные факторы, например, гормоны, нейроэндокринные медиаторы, пептиды и нейротрансмиттеры. Многие расстройства возникают в результате стресса, особенно если стресс сильный и продолжительный. Медицинскому сообществу необходимо лучше понять значительную роль, которую стресс может играть в различных заболеваниях,

особенно с точки зрения его влияния на развитие полиморбидных и коморбидных состояний, и затем лечить пациента соответствующим образом, используя как немедикаментозные (изменение образа жизни, ежедневные физические упражнения, здоровое питание, программы снижения стресса), так и фармакологические терапевтические вмешательства. С точки зрения последнего, следует отметить потенциал применения Валокоордина®, использование которого может позволить эффективно управлять стрессом на ранних этапах, не допуская перехода острого стресса в стадию хронического с развитием широкого спектра психических и соматических расстройств.



Поступила / Received 06.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2022

Принята в печать / Accepted 03.10.2022

Список литературы / References

- Russell G., Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(9):525–534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>.
- Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6):397–409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>.
- Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):374–381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>.
- Mifsud K.R., Reul J.M.H.M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor-mediated control of genomic responses to stress in the brain. *Stress.* 2018;21(5):389–402. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1456526>.
- McEwen B.S. Stressed or stressed out: what is the difference? *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30(5):315–318. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151535/>.
- Baron K.G., Reid K.J. Circadian misalignment and health. *Int Rev Psychiatry.* 2014;26(2):139–154. <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.911149>.
- Potter G.D., Skene DJ., Arendt J., Cade J.E., Grant P.J., Hardie L.J. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr Rev.* 2016;37(6):584–608. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1085>.
- Biddie S.C., Conway-Campbell B.L., Lightman S.L. Dynamic regulation of glucocorticoid signalling in health and disease. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):403–412. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker215>.
- Fortin M., Stewart M., Poitras M.E., Almirall J., Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med.* 2012;10(2):142–151. <https://doi.org/10.1370/afm.1337>.
- Vancampfort D., Koyanagi A., Ward P.B., Veronese N., Carvalho A.F., Solmi M. et al. Perceived Stress and Its Relationship With Chronic Medical Conditions and Multimorbidity Among 229,293 Community-Dwelling Adults in 44 Low- and Middle-Income Countries. *Am J Epidemiol.* 2017;186(8):979–989. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx159>.
- Boyd C.M., Leff B., Wolff J.L., Yu Q., Zhou J., Rand C., Weiss C.O. Informing clinical practice guideline development and implementation: prevalence of coexisting conditions among adults with coronary heart disease. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(5):797–805. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03391.x>.
- Lehnert T., Heider D., Leicht H., Heinrich S., Corrieri S., Luppa M. et al. Review: health care utilization and costs of elderly persons with multiple chronic conditions. *Med Care Res Rev.* 2011;68(4):387–420. <https://doi.org/10.1177/1077558711399580>.
- Fortin M., Lapointe L., Hudon C., Vanasse A., Ntutu A.L., Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2(51). <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-51>.
- Gallo J.J., Hwang S., Joo J.H., Bogner H.R., Morales K.H., Bruce M.L., Reynolds C.F. 3rd. Multimorbidity, Depression, and Mortality in Primary Care: Randomized Clinical Trial of an Evidence-Based Depression Care Management Program on Mortality Risk. *J Gen Intern Med.* 2016;31(4):380–386. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3524-y>.
- Santiago T., Geenen R., Jacobs J.W., Da Silva J.A. Psychological factors associated with response to treatment in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2015;21(2):257–269. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140825124755>.
- Aikens J.E. Prospective associations between emotional distress and poor outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2472–2478. <https://doi.org/10.2337/dc12-0181>.
- Lavoie K.L., Bouthillier D., Bacon S.L., Lemièrre C., Martin J., Hamid Q. et al. Psychologic distress and maladaptive coping styles in patients with severe vs moderate asthma. *Chest.* 2010;137(6):1324–1331. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1979>.
- Russ T.C., Stamatakis E., Hamer M., Starr J.M., Kivimäki M., Batty G.D. Association between psychological distress and mortality: individual participant pooled analysis of 10 prospective cohort studies. *BMJ.* 2012;345:e4933. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4933>.
- Prior A., Fenger-Grøn M., Larsen K.K., Larsen F.B., Robinson K.M., Nielsen M.G. et al. The Association Between Perceived Stress and Mortality Among People With Multimorbidity: A Prospective Population-Based Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2016;184(3):199–210. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv324>.
- Agorastos A., Nicolaidis N.C., Bozikas V.P., Chrousos G.P., Pervanidou P. Multilevel Interactions of Stress and Circadian System: Implications for Traumatic Stress. *Front Psychiatry.* 2020;10:1003. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.01003>.
- Thayer J.F., Sternberg E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1088(1):361–372. <https://doi.org/10.1196/annals.1366.014>.
- Nicolaidis N.C., Kyrtzi E., Lamprokostopoulou A., Chrousos G.P., Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):6–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25227402/>.
- Chrousos G.P., Charmandari E., Kino T. Glucocorticoid action networks – an introduction to systems biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):563–564. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032026>.
- Gamble K.L., Berry R., Frank S.J., Young M.E. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(8):466–475. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.78>.
- Gan E.H., Quinlan R. Physiological significance of the rhythmic secretion of hypothalamic and pituitary hormones. *Prog Brain Res.* 2010;181:111–126. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)81007-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)81007-2).
- Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol.* 2005;67:259–284. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816>.
- Agorastos A., Chrousos G.P. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol Psychiatry.* 2022;27(1):502–513. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01224-9>.
- Turner A.I., Smyth N., Hall S.J., Torres S.J., Hussein M., Jayasinghe S.U. et al. Psychological stress reactivity and future health and disease outcomes: A systematic review of prospective evidence. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;114:104599. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104599>.
- Chrousos G.P., Kino T. Glucocorticoid signaling in the cell. Expanding clinical implications to complex human behavioral and somatic disorders. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1179(1):153–166. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04988.x>.
- Tsigos C., Stefanaki C., Lambrou G.I., Boschiero D., Chrousos G.P. Stress and inflammatory biomarkers and symptoms are associated with bioimpedance measures. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(2):126–134. <https://doi.org/10.1111/eci.12388>.
- Cohen S., Janicki-Deverts D., Miller G.E. Psychological stress and disease. *AMA.* 2007;298(14):1685–1687. <https://doi.org/10.1001/jama.298.14.1685>.
- Liu Y.Z., Wang Y.X., Jiang C.L. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. *Front Hum Neurosci.* 2017;11:316. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00316>.

33. Chaudhuri A. Pathophysiology of stress: a review. *International Journal of Research and Review*. 2019;6(5):199–213. Available at: https://www.researchgate.net/publication/333446271_Pathophysiology_of_Stress_A_Review.
34. Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(3):243–251. <https://doi.org/10.1038/nri1571>.
35. Fries E., Hesse J., Hellhammer J., Hellhammer D.H. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(10):1010–1016. <https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2005.04.006>.
36. Heim C., Ehlerer U., Hellhammer D.H. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25(1):1–35. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(99\)00035-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(99)00035-9).
37. Levine G.N. Psychological Stress and Heart Disease: Fact or Folklore? *Am J Med*. 2022;135(6):688–696. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.01.053>.
38. Wirtz P.H., von Känel R. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(11):111. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0919-x>.
39. Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А. Стресс и стресс-индуцированные расстройства. *Медицинский совет*. 2022;16(2):127–133. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-127-133>.
40. Leor J., Poole W.K., Kloner R.A. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med*. 1996;334(7):413–419. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602153340701>.
41. Meisel S.R., Dayan K.I., Pazner H., Chetboun I., Arbel Y., David D., Kutz I. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet*. 1991;338(8768):660–661. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91234-L](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91234-L).
42. Steinberg J.S., Arshad A., Kowalski M., Kukar A., Suma V., Vloka M. et al. Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Center attack. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1261–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.032>.
43. Möller J., Theorell T., de Faire U., Ahlbom A., Hallqvist J. Work related stressful life events and the risk of myocardial infarction. Case-control and case-crossover analyses within the Stockholm heart epidemiology programme (SHEEP). *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(1):23–30. <https://doi.org/10.1136/jech.2003.019349>.
44. Kivimäki M., Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):215–229. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.189>.
45. Medina de Chazal H., Del Buono M.G., Keyser-Marcus L., Ma L., Moeller F.G., Berrocal D., Abbate A. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1955–1971. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.072>.
46. Koudouovoh-Tripp P., Hüfner K., Egeter J., Kandler C., Giesinger J.M., Sopfer S. et al. Stress Enhances Proinflammatory Platelet Activity: the Impact of Acute and Chronic Mental Stress. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021;16(2):500–512. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09945-4>.
47. Marsland A.L., Walsh C., Lockwood K., John-Henderson N.A. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2017;64:208–219. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.011>.
48. Steptoe A., Hamer M., Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2007;21(7):901–912. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.011>.
49. Tousoulis D., Antoniadis C., Koumallos N., Stefanadis C. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17(4):225–233. <https://doi.org/10.1016/j.cytogr.2006.04.003>.
50. Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S., Sliwa K., Zubaid M., Almahmeed W.A. et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17019-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17019-0).
51. Santosa A., Rosengren A., Ramasundarahettige C., Rangarajan S., Gulec S., Chifamba J. et al. Psychosocial Risk Factors and Cardiovascular Disease and Death in a Population-Based Cohort From 21 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2138920. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.38920>.
52. Richardson S., Shaffer J.A., Falzon L., Krupka D., Davidson K.W., Edmondson D. Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2012;110(12):1711–1716. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.004>.
53. Matthews K.A., Gump B.B. Chronic work stress and marital dissolution increase risk of posttrial mortality in men from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med*. 2002;162(3):309–315. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.3.309>.
54. Kivimäki M., Pentti J., Ferrie J.E., Batty G.D., Nyberg S.T., Jokela M. et al. Work stress and risk of death in men and women with and without cardiometabolic disease: a multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):705–713. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30140-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30140-2).
55. Sara J.D., Prasad M., Eleid M.F., Zhang M., Widmer R.J., Lerman A. Association Between Work-Related Stress and Coronary Heart Disease: A Review of Prospective Studies Through the Job Strain, Effort-Reward Balance, and Organizational Justice Models. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(9):e008073. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008073>.
56. Kivimäki M., Kawachi I. Work Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(9):630. <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0630-8>.
57. Levine G.N., Cohen B.E., Commodore-Mensah Y., Fleury J., Huffman J.C., Khalid U. et al. Psychological Health, Well-Being, and the Mind-Heart-Body Connection: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(10):e763–e783. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000947>.
58. Akosile W., Colquhoun D., Young R., Lawford B., Voisey J. The association between post-traumatic stress disorder and coronary artery disease: a meta-analysis. *Australas Psychiatry*. 2018;26(5):524–530. <https://doi.org/10.1177/1039856218789779>.
59. Steptoe A., Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:337–354. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114452>.
60. Richards J.M., Stipelman B.A., Bornovalova M.A., Daughters S.B., Sinha R., Lejuez C.W. Biological mechanisms underlying the relationship between stress and smoking: state of the science and directions for future work. *Biol Psychol*. 2011;88(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.06.009>.
61. Roothafza H., Kabir A., Sadeghi M., Shokouh P., Ahmaddad-Asl M., Khadem-Maboudi A.A., Sarrafzadegan N. Stress as a risk factor for noncompliance with treatment regimens in patients with diabetes and hypertension. *ARYA Atheroscler*. 2016;12(4):166–171. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28149311/>.
62. Moore C.J., Cunningham S.A. Social position, psychological stress, and obesity: a systematic review. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(4):518–526. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2011.12.001>.
63. Block J.P., He Y., Zaslavsky A.M., Ding L., Ayanian J.Z. Psychosocial stress and change in weight among US adults. *Am J Epidemiol*. 2009;170(2):181–192. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp104>.
64. Wardle J., Chida Y., Gibson E.L., Whitaker K.L., Steptoe A. Stress and adiposity: a meta-analysis of longitudinal studies. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):771–778. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.241>.
65. Liu M.Y., Li N., Li W.A., Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neural Res*. 2017;39(6):573–580. <https://doi.org/10.1080/101616412.2017.1317904>.
66. Inoue K., Horwich T., Bhatnagar R., Bhatt K., Goldwater D., Seeman T., Watson K.E. Urinary Stress Hormones, Hypertension, and Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2021;78(5):1640–1647. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17618>.
67. Dar T., Radfar A., Abohashem S., Pitman R.K., Tawakol A., Osborne M.T. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21(5):23. <https://doi.org/10.1007/s11936-019-0724-5>.
68. Tawakol A., Ishai A., Takx R.A., Figueroa A.L., Ali A., Kaiser Y. et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet*. 2017;389(10071):834–845. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31714-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31714-7).
69. Anand S.S., Hawkes C., de Souza R.J., Mente A., Dehghan M., Nugent R. et al. Food Consumption and its Impact on Cardiovascular Disease: Importance of Solutions Focused on the Globalized Food System: A Report From the Workshop Convened by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1590–1614. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.050>.
70. Gonzalez M.J., Miranda-Massari J.R. Diet and stress. *Psychiatr Clin North Am*. 2014;37(4):579–589. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.08.004>.
71. Ludwig D.S., Kabat-Zinn J. Mindfulness in medicine. *JAMA*. 2008;300(11):1350–1352. <https://doi.org/10.1001/jama.300.11.1350>.
72. Can Y.S., Iles-Smith H., Chalabianloo N., Ekiz D., Fernández-Álvarez J., Repetto C. et al. How to Relax in Stressful Situations: A Smart Stress Reduction System. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(2):100. <https://doi.org/10.3390/healthcare8020100>.
73. Yao Y., Ge L., Yu Q., Du X., Zhang X., Taylor-Piliae R., Wei G.X. The Effect of Tai Chi Chuan on Emotional Health: Potential Mechanisms and Prefrontal Cortex Hypothesis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;(2021):5549006. <https://doi.org/10.1155/2021/5549006>.
74. Куташов В.А. Современный подход к терапии вегетативных расстройств у пациентов в стрессогенных условиях. *Медицинский совет*. 2018;(18):92–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.
75. Куташов В.А. Modern approach to the therapy for autonomic disorders in patients under stressful conditions. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(18):92–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-92-95>.
76. Шавловская О.А. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных состояний. *Медицинский алфавит*. 2017;(15):28–32. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/185/185>.
77. Шавловская О.А. Therapy of anxiety disorders with herbal drugs. *Medical Alphabet*. 2017;2(15):28–32. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/185/185>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Остроумова О.Д., Полякова О.А.**

Написание текста – **Полякова О.А.**

Обзор литературы – **Полякова О.А., Кроткова И.Ф., Литвинова С.Н.**

Перевод на английский язык – **Полякова О.А.**

Анализ материала – **Полякова О.А., Кроткова И.Ф., Литвинова С.Н.**

Редактирование – **Остроумова О.Д.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Остроумова О.Д.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga D. Ostroumova, Olga A. Polyakova**

Text development – **Olga A. Polyakova**

Literature review – **Olga A. Polyakova, Irina F. Krotkova, Svetlana N. Litvinova**

Translation into English – **Olga A. Polyakova**

Material analysis – **Olga A. Polyakova, Irina F. Krotkova, Svetlana N. Litvinova**

Editing – **Olga D. Ostroumova**

Approval of the final version of the article – **Olga D. Ostroumova**

Информация об авторах:

Полякова Ольга Александровна, к.м.н., ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1; docpolyakova.olga@gmail.com

Кроткова Ирина Федоровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1; krotira@mail.ru

Литвинова Светлана Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1; tanya.lwyer@mail.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1; ostroumova.olga@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; docpolyakova.olga@gmail.com

Irina F. Krotkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; krotira@mail.ru

Svetlana N. Litvinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; tanya.lwyer@mail.ru

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ostroumova.olga@mail.ru