

Аниховская И.А.^{1,2}, Двоеносов В.Г.³, Жданов Р.И.^{3,6}, Кубатиев А.А.¹, Майский И.А.^{2,4},
Маркелова М.М.², Мешков М.В.^{2,4}, Опарина О.Н.², Салахов И.М.^{1,2}, Яковлев М.Ю.^{1,2,5}

Психоэмоциональный стресс как клиническая модель начальной фазы общего адаптационного синдрома

¹ — ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² — Институт общей и клинической патологии ООО КДО РАЕН, 127083, Москва, ул. Нижняя Масловка, д. 19

³ — Институт фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУВО Казанский федеральный университет, 420008, г.Казань, ул. Кремлевская, д. 8

⁴ — Московский государственный медико-стоматологический университет, 127473, Москва, ул. Делегатская 20

⁵ — Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁶ — Московский педагогический государственный университет, 119991, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1/1

Введение. *Общий адаптационный синдром (ОАС), в основе развития которого лежит стресс, является обязательным компонентом патогенеза многих заболеваний и синдромов. Однако патогенез ОАС до настоящего времени рассматривается исключительно с эндокринологических позиций. Это касается в первую очередь начальной фазы ОАС, клинической моделью для изучения которой, может быть психоэмоциональный стресс (ПЭС), изучавшийся нами в трёх группах волонтеров. Методика. Первая группа состоит из 25 студентов, находившихся в ожидании непривычной для них физической нагрузки (17 мужчин) и дебюта на сцене (8 женщин). Вторая — из 48 детей (2—14 лет) ожидавших «плановое» оперативное вмешательство. Третья состоит из 80 студентов (41 женщина и 39 мужчин) во время экзамена. В сыворотки крови волонтеров определялись (в различных сочетаниях) показатели концентрации кортизола, эндотоксина (ЭТ), активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) и системы гемостаза. Результаты. В результате проведенного исследования нами обнаружены лабораторные признаки ПЭС у 92% студентов первой, 58% детей второй и 21% студентов третьей (чаще у женщин) группы исследования. У 13 (52%) добровольцев первой группы повышалась концентрация ЭТ со значимым увеличением средних общегрупповых показателей (с $0,84 \pm 0,06$ до $1,19 \pm 0,04$ ЕУ/мл). У детей второй группы средние общегрупповые показатели концентрации ЭТ ещё более существенно увеличивались (с $0,42 \pm 0,02$ до $1,63 \pm 0,11$ ЕУ/мл), что сопровождалось активацией системы гемостаза, степень которой была в прямой зависимости от уровня ЭТ в общем кровотоке и активности АЭИ. Экзаменационный стресс у третьей группы волонтеров сопровождался активацией пламенного звена системы гемостаза, выразившейся в увеличении начальной скорости тромбообразования и уменьшения времени (лаг-период) его начала у 26% женщин и 15% мужчин (метод тромбодинамики). Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о возможности использования ПЭС в качестве клинической модели для изучения начальной фазы ОАС, выявления роли избытка кишечного ЭТ в общем кровотоке (эндотоксиновой агрессии) в индукции системного воспаления, вероятность участия которого в инициации ОАС весьма вероятна.*

Ключевые слова: *общий адаптационный синдром, стресс, эндотоксин, воспаление.*

Для цитирования: *Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015; 59(4): 87-92.*

Anikhovskaya I.A.^{1,2}, Dvoenosov V.G.³, Zhdanov R.I.^{3,6}, Koubatiev A.A.¹, Mayskiy I.A.^{2,4},
Markelova M.M.², Meshkov M.V.^{2,4}, Oparina O.N.², Salakhov I.M.^{1,2}, Yakovlev M.Yu.^{1,2,5}

Emotional stress as a clinical model to study the pathogenesis of the initial phase of the general adaptation syndrome

¹ — Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Sciences, 125315, Moscow, Russia, Baltiyskaya str., 8

² — Institute of General and Clinical Patology of Clinical Diagnostic Society, Russian Academy of Sciences, 19, Nizhnyaya Maslovka, Moscow, Russia (www.immunitet.ru)

³ — Institute of Fundamental Medicine and Biology (IFMB), Kazan (Volga region) Federal University, Kazan University, KFU, 18 kremlyevskaya St., Kazan 420008, Russia (inter@kpfu.ru)

⁴ — Moscow State Medical Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, 20/1 Delegatskaya, Moscow, Russia

⁵ — Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia (rsmu@rsmu.ru)

⁶ — Moscow State Pedagogical University, 1/1 M. Pirogovskaya Str., Moscow, 119991, Russia (ums@mpgu.edu)

Для корреспонденции: *Аниховская И.А., канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ «НИИ Общей патологии и патофизиологии», главный врач Института общей и клинической патологии РАЕН, e-mail: 5129118@mail.ru*

Introduction: General adaptation syndrome (GAS), the basis of the development of which is stress phenomenon, is an essential component of the pathogenesis of many diseases and syndromes. However, the pathogenesis of GAS hitherto is considered exclusively from the endocrinological viewpoint. This relates primarily to the initial phase of the GAS, a clinical model for the study of which may be psycho-emotional stress (PES), which we studied using three groups of volunteers. **Methods:** The first one consists of 25 students who were waiting for unaccustomed physical activity (17 men) and play debut on the stage (8 women). The second group consists of 48 children (2–14 years) who expected for «planned» surgery. The third group of volunteers is made up of 80 students (41 women and 39 men) during the first exam. The concentration of cortisol, endotoxin (ET), the activity of antiendotoxin immunity (AEI) and the haemostatic system parameters were determined in the blood serum of volunteers in various combinations. **Results:** We found laboratory evidence for PES at 92% of students of the first group, 58% of children of the second one and in 21% of students of the third group of volunteers (mostly women). The concentration of ET increased at 13 (52%) volunteers of the first group with a significant increase of average indicators in the whole group (from $0,84 \pm 0,06$ to $1,19 \pm 0,04$ EU / ml). At children of the second group, the average concentration of ET increased even more significantly (from $0,42 \pm 0,02$ to $1,63 \pm 0,11$ EU / ml), which was accompanied by the activation of the hemostasis system. A degree of the activation was directly dependent on the level of ET in the general circulation and on an activity of AEI. Examination stress in the third group of volunteers is accompanied by activation of plasma hemostasis (increased initial thrombosis rate and reduced the time it starts, lag-period) in 26% of female students and 15% of male students. **Conclusion:** We suggest that it is possible to use the PES as a clinical model for studying the initial phase of the GAS, examine the role of excess of intestinal ET in the general blood circulation (endotoxin aggression) in the induction of systemic inflammation, which is very likely participated in the initiation of the GAS.

Key words: General adaptation syndrome, stress, endotoxin, inflammation.

For citation: *Patologicheskaya Fiziologiya I eksperimentalnaya terapiya. 2015; 59(4): 87-92*

For correspondence: Anikhovskaya I.A., e-mail: 5129118@mail.ru

Стресс представляет собой неспецифический ответ организма на любое предъявляемое ему требование, в основе развития которого лежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система [1, 2]. Функциональная активность этой универсальной адаптивной системы определяется её ресурсом и сроком воздействия на неё стрессора, вызывающего достаточно интенсивную афферентную импульсацию с периферии в головной мозг. Чрезмерная (или длительная по времени) активность коры головного мозга вызывает психоэмоциональный (син.: эмоциональный, психологический, информационный, ментальный, экзаменационный и др.) стресс (ПЭС), который может быть причиной развития самой разнообразной патологии или высоким фактором риска её возникновения, обострения или прогрессирования, а именно: атеросклероза, инфаркта миокарда, сахарного диабета, воспалительных заболеваний глаза, лёгких, желудочно-кишечного тракта, других органов и систем [3—9].

ПЭС может индуцировать воспаление и в 40% являться единственным фактором риска развития атеросклероза [10, 11] или, по меньшей мере, влиять на течение хронических воспалительных заболеваний [12]. Ряд авторов отмечает синергический эффект воспаления и стресса [13]. Взаимосвязь между стрессом и воспалением достаточно убедительно иллюстрируется на примере депрессии. Ряд авторов считает депрессию одним из проявлений воспаления [14, 15], что подтверждается способностью провоспалительных цитокинов инициировать развитие её клинической симптоматики [16], тогда как другие исследователи обнаружили способность антидепрессантов

устранять воспаление [17]. Последнее представляется принципиально важным, поскольку позволяет квалифицировать ПЭС, как первопричину развития воспаления, а его медиаторы как фактор усугубляющий течение депрессии и развития психосоматической патологии, что косвенно подтверждается ранее обнаруженным фактом активации миелиоцитарного ростка костного мозга и гемостаза у волонтеров в экзаменационный период [18—20]. Однако причины провоспалительного действия ПЭС неизвестны [14], что нельзя сказать о третьей фазе общего адаптационного синдрома (ОАС), сопровождающейся синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), в индукции и прогрессировании которого определяющая роль принадлежит эндотоксиновой агрессии (ЭА) кишечного и/или иного происхождения [21]. Наиболее ярким свидетельством участия эндотоксина (ЭТ) в патогенезе «завершающей» фазы ОАС получены при использовании гемодиализных колонок с селективной сорбцией ЭТ [22—26], что обеспечивает значительное повышение эффективности лечения пациентов с воспалительными осложнениями после трансплантации почки и больных с абдоминальным сепсисом. Последний является фактором высокого риска прогрессирования заболеваний атеросклеротической природы [27,28], что указывает на необходимость поиска и иных средств устранения ЭА, как основополагающего фактора атерогенеза [4]. Высокая вероятность участия эндотоксинового фактора в инициации ОАС, косвенно подтверждается прямой зависимостью между приростом концентрации ЭТ в кровотоке и частотой развития реакций дизадаптации при физическом стрессе [29].

Таким образом, есть основание полагать, что кишечный ЭТ может принимать участие в инициации ОАС, индуцировать системное воспаление уже в первых фазах его развития. В связи с этим, целью нашего первого исследования по этой проблеме явилось установление перспектив использования ПЭС в качестве клинической модели для изучения начальной фазы развития ОАС.

Методика

Материалом для анализа послужили результаты исследований, проведённые в Москве, Казани и Пензе в период с 2003—2013 гг., которые получены в трёх в группах волонтеров. Первую группу добровольцев составили 25 молодых людей в возрасте от 19 до 22 лет: 17 студентов (мужского пола) исторического факультета университета, которым впервые предстояла непривычно большая физическая нагрузка (PWC170), 4 из которых от неё отказались или по разным причинам прервали участие в эксперименте, а также 8 студенток актёрских училищ дебутирующих на сцене. Образцы крови для определения концентраций ЭТ (при помощи ЛАЛ-теста в адаптированной к клинике модификации [6, 7]) и кортизола (КЗ) (при помощи иммуноферментного анализа — ИФА) забирались дважды: за 5—7 сут. (начальная фаза) и 5—60 мин (конечная фаза) до экстремальной ситуации. У мужчин образцы крови забирались в первой половине (с 9—11 утра), у женщин — во второй половине дня (с 16—18 вечера). Вторую группу исследования составили 48 детей в возрасте 2—14 лет, поступивших в Измайловскую больницу на плановые операции по поводу варикоцеле, паховой или пупочной грыжи, которые были разделены на три подгруппы (см. раздел Результаты и обсуждение). Все дети были тщательно обследованы, показатели температуры тела и рутинных методов лабораторного анализа соответствовали нормативным. Образцы крови исследовались однократно (утром, натощак); в них определялись концентрации антиэндоксинных антител (АЭАТ) и КЗ (в ИФА), резервы связывания ЭТ полиморфноядерными лейкоцитами (ПЯЛ) и концентрация ЭТ, методами подробно описанными нами ранее [7]. Функциональное состояние системы гемостаза оценивалось электрокоагулографом Н-334 при помощи четырёх наиболее общих (основных) его показателей, а именно: Am (в условных единицах — у.е.) — максимальной амплитуды показателей гематокрита; Ao (в у.е.) — показателя структурной коагуляции, характеризующего плотность сгустка; T (секунды) — показателя хронометрической коагуляции (времени всех фаз свёртывания крови); ФА (%) — показателя фибринолитической активности. Третья группа состояла из 80 доб-

ровольцев (41 женщина и 39 мужчин) (в том числе женщины в фолликулярной фазе менструального цикла) студентов Казанского федерального университета в возрасте 18—24 года, у которых забирались пробы крови непосредственно перед первым экзаменом (1-я подгруппа: «экзаменационный стресс») и в межэкзаменационном периоде (2-я подгруппа) для определения активности системы гемостаза: параметров коагулометрии и тромбодинамики («Регистратор Тромбодинамики Т», ГемаКор, Россия) с использованием модели пространственного роста фибринового сгустка, по описанной нами ранее методике [19, 30, 32]. Показатели variability сердечного ритма и дыхательной системы регистрировались в состоянии относительного покоя в положении лежа и в активной ортопробе с использованием медицинской диагностической системы «Валента» (НПП «НЕО», С.-Петербург) как описано ранее [19, 31].

Протоколы исследований утверждались локальными этическими комитетами, и после подписания добровольцами (или их родителями) информированного согласия проводился сбор анамнестических данных и физикальное обследование волонтеров бригадой врачей для исключения наследственных заболеваний системы крови и других острых и хронических заболеваний.

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Statistica v.10 (StatSoft). Для небольших выборок использовались непараметрические методы анализа.

Результаты и обсуждение

У 23 (92%) волонтеров первой группы в конечной фазе исследования перед началом физической нагрузки наблюдался значительный прирост концентрации кортизола (табл. 1). В большей степени это касалось мужчин, ожидавших непривычную для них физическую нагрузку (в 100%) и в меньшей — актрис дебутирующих на сцене (75%), с существенным увеличением средних показателей (со $187,5 \pm 9,0$ до $361,1 \pm 14,1$ нмоль/л). Принципиально важным представляется тот факт, что достоверно увеличивались и средние показатели концентрации ЭТ (с $0,84 \pm 0,06$ до $1,19 \pm 0,04$ ЕУ/мл), несмотря на то обстоятельство, что повышение содержания ЭТ в крови было зарегистрировано только у 13 из 25 волонтеров (в 52%): у 11 из 17 мужчин (в 64,7%) и 2 из 8 женщин (в 25%). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, по меньшей мере, об одном факте — ПЭС обуславливает увеличение концентрации ЭТ в общем кровотоке. А поскольку кишечный ЭТ является одним из базисных элементов управления активностью гемостаза [6], мы сочли важным изучение его показателей в следующих группах исследования.

Вторая часть нашего исследования посвящена изучению роли кишечного ЭТ в индукции «предоперационного стресса», основанного главным образом на страхе перед предстоящей операцией. Только у 20 из 48 (в 42%) детей интра- и послеоперационный периоды протекали без особенностей и потому их лабораторные показатели были использованы в качестве контрольных (первая подгруппа, 1-я строка табл. 2): уровень ЭТ в общем кровотоке составил $0,42 \pm 0,02$ EU/ml; концентрации АЭАТ и КЭ: $201 \pm 2,28$ у.е.о.п. и 292 ± 18 нмоль/л соответственно; показатели электрокоагулограммы: Am: $3,4 \pm 0,04$ у.е.; T: 551 ± 10 с; A0 $0,4 \pm 0,02$ у.е.; ФА: $23 \pm 1,3\%$ (табл. 2). Другие 28 пациентов в зависимости от степени психоэмоционального возбуждения были разделены на две подгруппы (вторую и третью, состоящих соответственно из 15 и 13 детей). Показатели концентрации КЭ в сыворотке второй подгруппы (2-я строка табл. 2) имели тенденцию к повышению (до $313 \pm 5,9$ нмоль/л со значительным увеличением содержания ЭТ в общем кровотоке ($0,98 \pm 0,06$ EU/ml) и АЭАТ (до 272 ± 14 у.е.о.п.), усилением процесса коагуляции (A0 = 0,2 у.е.), потребления факторов свёртывания и начальными признаками их дефицита (T = 678 ± 13 с). Общее состояние пациентов оставалось удовлетворительным, температура тела нормальной, чего нельзя сказать о детях третьей подгруппы. — У шести из них предоперационное психоэмоциональное перевозбуждение сопровождалось

подъёмом температуры тела до 37,4—37,5, что в двух случаях было причиной отказа от операционного вмешательства, отличались и изучаемые нами показатели. Для детей третьей подгруппы (строка 3, табл. 2) были характерны ещё более высокий уровень ЭТ ($1,63 \pm 0,11$ EU/ml) и КЭ (417 ± 19), субкомпенсированная хронометрическая и структурная гипокоагуляция, проявляющаяся снижением плотности сгустка крови ($0,9 \pm 0,1$ у.е.), дефицитом факторов свёртывания крови (859 ± 28 с) и высокой активностью фибринолитической системы крови ($41 \pm 5,0\%$).

Таким образом, предоперационный ПЭС имеет место у 58% волонтеров, который сопровождается активацией системы гемостаза, выраженность которого прямо коррелирует с показателями концентрации эндотоксина в общем кровотоке. Однако использование этой разновидности ПЭС как клинической модели для изучения начальной фазы патогенеза ОАС имеет ряд серьезных ограничений и в первую очередь это касается возрастного аспекта. Для получения рандомизированных групп сравнения наиболее перспективным может быть «экзаменационный» ПЭС, принципиальную возможность использования которого мы решили установить, определив его способность влиять на активность гемостаза.

Третья группа добровольцев состояла из 80 студентов КФУ, обследованных в рамках регулярного медосмотра. Факт наличия психоэмоционального возбуждения подтвержден нами ранее [19] на основе

Таблица 1

Динамика изменения показателей концентрации эндотоксина у волонтеров перед физической нагрузкой (PWC170) и дебютом на сцене

Фаза исследования, число волонтеров	Концентрации в сыворотке крови:	
	Эндотоксина, EU/мл	Кортизола, нмоль/л
Начальная, диапазон показателей, n = 25	От 0,3 до 1,25	От 65 до 279
Начальная, средние показатели, n = 25	$0,84 \pm 0,06$	$187,5 \pm 9,0$
Конечная, диапазон показателей, n = 25	От 0,6 до 1,50	От 147 до 670
Конечная, средние показатели, n = 25	$1,19 \pm 0,04$	$361,1 \pm 14,1$
Достоверность, t-критерий	4,62	10,48
Число и процент волонтеров с повышением показателей	13 / 52%	23 / 92%

Таблица 2

Показатели концентрации в сыворотке кортизола, эндотоксина, антиэндотоксиновых антител и активности системы гемостаза у детей перед плановым операционным вмешательством

n	Показатели концентрации в сыворотке			Показатели электротромбоэластограммы			
	Кортизола нмоль/л	Эндотоксина EU/ml	Антител к ЛПС у.е.о.п	Am, у.е.	T, с	A0, у.е	ФА, %
1	$292 \pm 18^{* **}$	$0,42 \pm 0,02^{*}$	$201 \pm 2,28^{* **}$	$3,4 \pm 0,04^{* **}$	$551 \pm 10^{*}$	$0,4 \pm 0,02^{*}$	$23 \pm 1,3^{*}$
2	$313 \pm 5,9^{* **}$	$0,98 \pm 0,06^{*}$	$272 \pm 14^{* **}$	$3,5 \pm 0,04^{* **}$	$678 \pm 13^{*}$	$0,2 \pm 0,04^{*}$	$11 \pm 3,8^{*}$
3	$417 \pm 19^{* **}$	$1,63 \pm 0,11^{*}$	$222 \pm 15^{* **}$	$3,3 \pm 0,1^{* **}$	$859 \pm 28^{*}$	$0,9 \pm 0,1^{*}$	$41 \pm 5,0^{*}$

Примечание. * — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ статистически значимые различия показателей при стрессе с контролем.

Показатели гемостаза, кардиореспираторной системы и регуляции сердечного ритма обследуемых в условиях экзаменационного стресса

Изучаемые показатели	Пол	Контроль	Экзамен стресс
Частота дыхания в минуту	Муж.	15,9 ± 0,58*	34,7 ± 2,49
	Жен.	20,9 ± 1,97*	28,5 ± 2,65
Ударный объем, УО	Муж.	49,0 ± 4,20	58,8 ± 1,39
	Жен.	53,5 ± 2,20	57,3 ± 2,89
Индекс централизации (в покое), усл.ед.	Муж.	0,95 ± 0,11	1,18 ± 0,14
	Жен.	0,79 ± 0,13*	1,45 ± 0,24
Начальная скорость тромбообразования, мкм/мин	Муж.	43,0 ± 1,61	45,1 ± 1,23
	Жен.	41,3 ± 1,67*	48,7 ± 1,10
Время задержки роста сгустка, лаг-период, мин	Муж.	0,72 ± 0,07*	0,70 ± 0,04
	Жен.	0,76 ± 0,10*	0,56 ± 0,03

Примечание. * — $p < 0,05$ — статистически значимые различия показателей при стрессе с контролем.

совокупности физиологических данных, показателей variability сердечного ритма, полученных методом вариационной ритмокардиографии [31]. Поведенное нами исследование (табл. 3) обнаружило возможность использования этого вида ПЭС в качестве клинической модели начальных этапов ОАС.

Во время экзаменов у студентов повышается частота дыханий в минуту, частота сердечных сокращений и ударный объем. Показательно то обстоятельство, что во время экзаменов достоверно повышается индекс централизации, который отражает преобладание активности центрального контура регуляции ритма сердца над автономным, что говорит о роли центрального возбуждения у экзаменуемых студентов. Активация плазменного звена системы гемостаза была обнаружена у 17 волонтеров, что составило 21% от общего числа испытуемых: у 11 женщин (26%) и 6 мужчин (15%), что манифестировалось увеличением величины начальной скорости тромбообразования и уменьшением параметра лаг-период. Однако значимые различия в показателях начальной скорости тромбообразования (по U-критерию Манна—Уитни) в группах сравнения (до и во время экзаменов) были обнаружены только у женщин (с 41,32 до 48,74 мкм/мин, $p = 0,03$), что свидетельствует о гендерных особенностях в реакции на психоэмоциональное возбуждение. Мы полагаем, что в активации гемостаза мог принять участие кишечный ЭТ, концентрация которого в общем кровотоке при физическом стрессе повышается [29].

Заключение

Общий адаптационный синдром [1, 2], равно как и эндотоксиновая агрессия кишечного происхождения [21], являются облигатными элементами патогенеза заболеваний и синдромов, однако рассматриваются во взаимосвязи друг с другом лишь при шоковом (чаще септическом) процессе, где использование гемодиализ-

ных колонок с селективной сорбцией ЛПС значительно повышает эффективность лечения [22—26]. Начальная фаза ОАС, которая по своей сути является пограничным состоянием между физиологией (нормой) и патологией изучаются главным образом с эндокринологических позиций (так велик авторитет Ганса Селье). Вместе с тем, полученные нами результаты косвенно свидетельствуют о наличии системного воспаления уже в самом начале ОАС, наиболее вероятным индуктором которого является кишечный ЭТ. Определение роли избытка ЛПС в инициации системного воспаления уже на начальном этапе ОАС, клинической моделью которой является психоэмоциональный стресс, представляется весьма важной для минимизации его негативных последствий. Наиболее оптимальной клинической моделью для определения предполагаемой нами роли ЭТ-индуцированного системного воспаления в инициации ОАС является «экзаменационный стресс», признаки которого определяются у 21% волонтеров (чаще у женщин), поскольку позволяет организационно проще и корректнее рандомизировать (по возрастному и др. параметрам) группы для сравнения с волонтерами без признаков активации системы гемостаза.

Работа поддержана средствами Института общей и клинической патологии КДО РАЕН и базовой части госзадания Минобрнауки/КФУ, тема 3796, бюджет 15-88.

References

1. Selye H.A Syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*.1936.138: 32.
2. Selye H. *Stress in Health and Disease*. Boston: Butterworths. 1976, p.1256.
3. Agadzhanyan N.And., Dvoenoso V.G. Adaptation and ethnic physiology, rehabilitation medicine: quality of life and health. In: *Selected chapters of basic and translational medicine [Izbrannyye glavy fundamentalnoy i translyatsionnoy*

meditsiny] (Zhdanov R.I., resp. ed.), Publishing house of Kazan University, Kazan; 2014: 202-43. (in Russian)

4. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev, M.Yu. The Endotoxin theory of atherosclerosis. *Fiziologiya cheloveka*. 2015; 41(1): 106-16. (in Russian)

5. Chizhikov N.In., Anikhovskaya I.A., Likhoded V.G., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. Systemic endotoxemia in the pathogenesis of atherosclerosis. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2001; 121(3): 266. (in Russian)

6. Vyshegurov J.H., Anikhovskaya I.A., Batmanov Y.E., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin in the pathogenesis of inflammatory pathology of the eye and antiendotoxic component of its treatment. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2007; 1: 12-4. (in Russian)

7. Sacks M.V., Gataullin Y.K., Ivanov V.B., Yakovlev M.Yu. Endotoxin aggression as a cause postsurgery complications in pediatric surgery (new perspectives of prevention) [*Endotoksinovaya agressiya kak prichina posleoperatsionnykh oslozheniy v detskoj khirurgii (novye perspektivy profilaktiki)*] M., 2007. Ser. New medical diagnostic technologies. Book 2. (in Russian)

8. Chazov E.I. The Manual on cardiology in four volumes [*Rukovodstvo po kardiologii v chetyrekh tomakh*]. M., 2014. (in Russian)

9. Hekler E.B., Rubenstein J., Elliot J. Coups E.J. et al. Inflammatory Markers in Acute Myocardial Infarction Patients: Preliminary Evidence of a Prospective Association With Depressive Symptoms. *J. Appl. Biobehavioral Res*. 2007; 12(2): 65-81.

10. Black P.H. Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2002; 16(6): 622-53.

11. Black Ph., Garbutt L.D. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J. Psychosom. Res*. 2002; 52(1): 1-23.

12. Miller G.E., Cohen S., Ritchey A.K. Chronic Psychological Stress and the Regulation of Pro-Inflammatory Cytokines: A Glucocorticoid-Resistance Model. *Health Psychology*. 2002; 21(6): 531-41.

13. de Pablos R.M., Villaran R.F. Arguelles S. et al. Stress Increases Vulnerability to Inflammation in the Rat Prefrontal Cortex. *J. Neuroscience*. 2006; 26(21): 5709-19.

14. Almond M. Depression and inflammation. *Current Psychiatry*. 2013; 6: 24-32.

15. Dinan T.G. Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2009; 2(1): 32-6.

16. Slavich G.M., Irvin M.R. From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression. *Physiol. Bull*. 2014; 140(3): 774-815.

17. Patel A. The Role of Inflammation in Depression. Review. *Psychiatria Danubina*. 2013; 25(2): 216-23.

18. V. Kupriyanov R., Zhdanov R. I. Stress and alostaz: problems, prospects and correlations. *Journal of Higher Nervous Activity them. I. P. Pavlov*. 2014; 64(1): 21-31. (in Russian)

19. Lozhkin, A.P., Y.V. Chernovalov, Doroshov V.G. and others the Effect of emotional stress on the content of leukocytes and cromodinamica in healthy volunteers. *KAZ. Honey. Journal*. 2013; 5: 718-22. (in Russian)

20. Kupriyanov R.V., Zhdanov R.I. The eustress concept: problems and outlooks. *World J. of Med. Sciences*. 2014; 11(2): 179-85.

21. Yakovlev, M. Yu. Intestinal endotoxin and inflammation. *Dermatology. National leadership. A brief edition*. 2013. Chapter 8. P. 70-76 (in Russian)

22. Zulkarnaev A.B., Krstich M., Vatazin A.V., Gubarev, K.K. Modern etiopathogenic approach to the treatment of purulent-septic complications after kidney transplantation. *Meditsinskiy almanakh*. 2013; 5: 161-4. (in Russian)

23. Khoroshilov S.E., N Kaprun.And., Polovnikov S. G. et al. Selective absorption of endotoxin in the treatment of abdominal sepsis. *Intensive care*. 2009; 6: 83-7.

24. Antonelli M., Fumagalli R., Cruz D.N. et al. PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial. *Contrib Nephrol*. 2010; 167: 83-90.

25. Cavaillon J.M. Polymyxin B for endotoxin removal in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11(6): 426-7.

26. Sato K., Maekawa H., Sakurada M. et al. Direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber for abdominal sepsis in Europe. *Surg Today*. 2011. Vol. 41. №6. — P. 754-60.

27. Savel'ev V.S., Petukhov V.A. *Peritonitis and endotoxin aggression*. M-2012. (in Russian)

28. Savel'ev V.S., Petukhov V.A. Endothelial dysfunction: the current state of issue // *Surgery. Journal of them. N. And. Pirogov*. 2008. №1. P.3. (in Russian)

29. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva N.M., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of General adaptation syndrome// *human Physiology*. 2006. Volume 32, No. 2.-P. 87-91. (in Russian)

30. Tuktamyshov R.N., Zhdanov R.I. The method of in vivo evaluation of hemostasis: spatial thrombodynamics // *Hematology*. — 2015. — V. 20, № 5 (accepted June 4, 2015).

31. Davydov D.M., Zhdanov R.I., Dvoenosov V.G., Kravtsova O.A., Voronina E.N., Filipenko M.L. Resilience to orthostasis and hemorrhage: Common effects of some genetic and conditioning factors // *Sci. Rep. Nature PG*. — 2015. — V. 5, article number 10703, 17 pp., May 29, 2015.

32. Lipets E., Ataullakhanov F. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk // *Thrombosis J*. — 2015. — V. 13, № 4. DOI: 10,1186 / s12959-015-0038-0

Поступила 02.11.15

Сведения об авторах:

Двоеносов В.Г. — доктор биол. наук, доцент общеуниверситетской кафедры физической культуры Казанского федерального университета. E-mail: kdo@4unet.ru

Жданов Р.И. — докт. хим. наук, профессор, главный научный сотрудник, кафедра биохимии и биотехнологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, E-mail: kdo@4unet.ru

Кубатиев А.А. — д.м.н., проф., acad. РАН, директор ФГБНУ «НИИ Общей патологии и патофизиологии». E-mail: aslankubatiev@gmail.com

Майский И.А. — врач, Институт общей и клинической патологии ООО КДО РАЕН, E-mail kdo@4unet.ru

Маркелова М.М. — врач, Институт общей и клинической патологии ООО КДО РАЕН, E-mail: kdo@4unet.ru

Мешков М.В. — д.м.н., доцент кафедры детской хирургии, Московский государственный медико-стоматологический университет, E-mail: kdo@4unet.ru

Опарина О.Н. — врач, Институт общей и клинической патологии ООО КДО РАЕН, E-mail: kdo@4unet.ru

Салахов И.М. — к.м.н., в.н.с. лаборатории системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ «НИИ Общей патологии и патофизиологии», e-mail: 7261314@mail.ru

Яковлев М.Ю. — зав. лабораторией системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ «НИИ Общей патологии и патофизиологии». Директор Института общей и клинической патологии ООО КДО РАЕН. E-mail: yakovlev-lps@mail.ru