КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ В РАЗВИТИИ АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА И АНТИСТРЕССОВЫЙ ЭФФЕКТ МЕЗОДИЭНЦЕФАЛЬНОЙ МОДУЛЯЦИИ

***Юмашев Алексей Валерьевич**, к.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова.
umalex99@gmail.com
Горобец Татьяна Николаевна, д.п.н., профессор, зав. кафедрой клинической психологии Институт психотерапии и клинической психологии
Адмакин Олег Иванович, д.м.н., профессор, декан стоматологического факультета, заведующий кафедрой профилактики и коммунальной стоматологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова.
Кузьминов Г.Г., врач терапевт, ведущий специалист MDM centrum (Россия)
Нефедова И.В., врач-интерн кафедры ортопедической стоматологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

***Yumashev Alexei Valerievich**, Ph.D., Professor, Department of Prosthetic Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Gorobets Tatyana Nikolaevna, Ph.D., Professor, Head. Department of Clinical Psychology Institute of Psychotherapy and Clinical Psychology

Admakin Oleg Ivanovich, Ph.D.professorDean of the Faculty of Dentistry.
Head of the department of prevention and community dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

KuzminovGlebGennadievich, a doctor therapist, a leading specialist MDM centrum (Russia)

Nefedova Irina Valerievna, doctor-intern in the departmentof Prosthetic Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

KEY ASPECTS IN THE DEVELOPMENT OF THE ADAPTATION SYNDROME AND ANTI-STRESS EFFECT MESODIENCEFALIC MODULATION

Со времени своего создания концепция стресса в физиологии не теряет актуальности среди научных интересов отечественных и зарубежных исследователей. Достижения современной техники и медицины позволяют сформировать глубокое, системное представление о нейрогуморальных механизмах, лежащих в основе общего адаптационного синдрома. Внимание ученых и клиницистов к данной проблеме

объясняется тем, что стрессовой реакции принадлежит важная роль в патогенезе большинства известных на сегодняшний день заболеваний. В связи с этим возникает необходимость поиска новых терапевтических решений в области повышения адаптации. Данная статья рассматривает возможности метода мезодиэнцефальной модуляции в качестве эффективного инструмента регуляции равновесия стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем.

Ключевые слова: стресс, общий адаптационный синдром, стресс-система, стресс-лимитирующая система, ГАМК, опиоидергическая система, транскраниальная электростимуляция, мезодиэнцефальная модуляция.

Since its inception, the concept of stress in the physiology does not lose relevance to the scientific interests of native and foreign researchers. The achievements of modern technology and medicine make it possible to form a deep, systematic vision of neurohormonal mechanisms underlying the general adaptation syndrome. Such a high attention payed by scientists and clinicians to this problem is because of the important role, which the general stress response plays in the pathogenesis of the most currently known diseases. Regarding this fact, there is a requirement for a finding of new therapeutic solutions for improving the adaptive capability of the organism. This article considers the facilities of the mesodiencephalic modulation method as an effective tool for the regulation of the balance between stress-implementing and stress-limiting systems.

Keywords: stress, general adaptation syndrome, stress-system, stress-limiting system, GABA, opioidergic system, transcranial electrostimulation, mesodiencephalic modulation, MDM-therapy.

Человеческий организм подвержен различного рода стрессовым воздействиям ежедневно на протяжении всей жизни. Понятие стресс или общий адаптационный синдром в его широком понимании впервые начал разрабатывать Г. Селье в 30-е годы XX столетия, понимая его как недифференцированный в зависимости от природы раздражителя комплекс психофизиологических изменений, направленных на мобилизацию защитных сил организма и восстановление гомеостаза.

Несколько позже им были выделены три фазы биологического стресса [1]. Первая из них - реакция тревоги, наиболее кратковременная, развивающаяся незамедлительно

в ответ на влияние стрессора. Физиологической основой тревожной фазы является запуск защитных нейрогуморальных механизмов, способствующих противодействию неблагоприятному фактору и дальнейшей адаптации. Вторая стадия преодоления стресса – фаза сопротивления или резистентности. Она базируется на реализации более пролонгированных каскадных биохимических реакций, как на центральном, так и на периферическом уровнях, с вовлечением гипоталамо – гипофизарно – альдостеронового, гипофизарно – надпочечникового комплексов, ренин–ангиотензин–альдостероновой, калликреин – кининовой, опиоидной и ряда других систем. При их участии поддерживается состояние адаптации к продолжающемуся действию стрессора, а также его последствиям. Желательным результатом данной стадии является формирование устойчивости к стрессогенному фактору. Однако чрезвычайное по силе и/или длительности воздействие стрессогена может истратить резерв адаптационных возможностей организма. В таком случае наступает третья фаза стресса – истощение, когда энергетические ресурсы полностью исчерпываются.

Важно отметить, что стресс сам по себе не является негативным феноменом [1; 2]. Его значение для организма заключается в обеспечении эффективного взаимодействия с различными факторами среды, а также в регуляции внутренних процессов жизнедеятельности при изменении морфофункционального состояния одной или нескольких органных систем. Принято выделять две формы стресса [1]: эустресс – так называемый, положительный стресс, при котором общий адаптационный синдром развивается с положительным исходом, успешно воплощается механизм устойчивости к стрессору; и дистресс – негативный стресс, вызванный раздражителем чрезвычайной силы или продолжительности. Предрасполагают к возникновению дистресса также нейроэндокринные, функциональные или морфологические нарушения в органах и системах, на фоне которых наблюдается неадекватный иммунный и нейрогормональный ответ.

С момента открытия данная универсальная схема развития стресса была изучена гораздо глубже и продолжает оставаться актуальной научной темой.

Целью данной статьи явилась систематизация актуальных научных представлений о патофизиологических механизмах развития общего адаптационного синдрома с последующим поиском эффективных и универсальных терапевтических методов, направленных на восстановление равновесного состояния стрессорных и антистрессорных регуляторных систем и повышение приспособляемости организма к воздействию неблагоприятных факторов.

Условно можно выделить два регуляторных комплекса, ответственных за регуляцию процессов жизнедеятельности организма в условиях стресса [3]. Один из них, именуемый стресс-системой, принимает активное участие в саморегуляции, поддержании гомеостаза и, собственно, запуске адаптационной реакции. Второй же представлен стресс-лимитирующей системой, назначением которой является модуляция, ограничение или противодействие программам стресс-реализующего комплекса во избежание катастрофических, разрушительных последствий чрезмерной активности прострессоров.

Симпатоадреналовая система (САС) играет ключевую роль в инициальной фазе стресса [3; 4]. Ее механизмы рефлекторно запускаются в ответ на сигнал о воздействии экстремального фактора, поступающий в центральную нервную систему (ЦНС) с экстеро- и интерорецепторов. Мощный выброс адреналина из надпочечников и норадреналина (НА) из симпатических нервных окончаний приводит к генерализации реакции возбуждения в САС посредством активации адренергических и серотонинергических структур ретикулярной формации и гипоталамуса. В свою очередь, эти образования ЦНС также начинают выделять НА. Кроме того гипоталамус продуцирует рилизинг-факторы, стимулируя выработку передней долей гипофиза адренокортикотропного (АКТГ), соматотропного (СТГ) и тиреотропного (ТТГ) гормонов. Вышеуказанные звенья адренергической системы обладают взаимным потенцирующим действием, приводя в состояние напряженной функциональной активности все основные органы жизнеобеспечения. При этом повышаются синтез и выделение в кровь катехоламинов (за счет стимуляции гормонального и медиаторного звена симпатоадреналовой системы), а также кортиколиберинов, кортикотропинов и кортикостероидов (со стороны гипоталамо-гипофизарно-адренокортикостероидной системы).

Как следствие, наблюдается функциональная гипертрофия коркового слоя вещества супраренальных желез – один из компонентов стрессовой триады Селье [1]. Иммуносупрессивное действие, которым обладают глюкокортикоиды, обусловливает развитие инволюции тимуса – второй ее составляющей. На сегодняшний день описываются следующие механизмы стрессовой гипоплазии: цитолитический, апоптотический и миграционный [5]. Третьим компонентом, относящимся к триаде, выступают язвы на слизистой оболочке различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Они образуются из-за комплексного воздействия совокупности неблагоприятных факторов, сопровождающих стресс, среди которых можно назвать

шоковую гипоперфузию, стероидную активацию гистамина, стрессовое ослабление защитных факторов слизистой наряду с повышением уровней пепсина и соляной кислоты, а также гиперактивацию симпатического отдела ВНС.

Увеличение концентрации катехоламинов и АКТГ наряду с симпатикотонией, вызывая интенсивное выделение ангиотензина-II, обусловливает вовлечение в адаптационный синдром ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3; 4]. Вслед за этим наблюдается рост плазменной концентрации ренина с неизбежным развитием спазма сосудистой стенки, процессов ишемии, гипоксии, а также изменений водно-солевого баланса. Повышение уровня альдостерона, ассоциированное с гиперсекрецией АКТГ, стимулирует реабсорбцию ионов натрия и хлора, и соответственно, ограничению выделения жидкости с мочой. Сосудистое русло оказывается перегружено объемом, в то время как периферическое сопротивление в нем нарастает за счет вазоконстрикции. Таким образом, реализуется стрессовый механизм развития артериальной гипертензии. При этом важно отметить, что взаимоотношения симпатического отдела ВНС, катехоламинов и ангиотензина-II построены по принципу двойной положительной обратной связи.

В стадии тревоги гормональный фон способствует усилению катаболических обменных процессов, при этом активируются многие ферментные и прооксидантные системы, запускаются процессы перекисного окисления липидов. Переход в фазу резистентности предусматривает смещение равновесия в сторону реакций анаболизма.

Значение СТГ в развитии общего адаптационного синдрома определяется тем, что усиление его продукции влечет за собой смещение баланса обменных процессов в сторону синтеза, а также подъем концентрации тиреоидных гормональных фракций, ответственных за повышение уровня основного обмена [6]. Под действием СТГ жиры интенсивнее подвергаются расщеплению до жирных кислот, снижается чувствительность инсулиновых клеточных рецепторов, а значит – увеличивается содержание глюкозы в крови. Одновременно растет активность глюкагона, ответственного за процесс глюконеогенеза, наблюдается десенсибилизации β-клеток к повышению уровня сахара. Эти нарушения лежат в основе развития стрессовой гипергликемии. При массивном, длительном воздействии неблагоприятного фактора данные механизмы способствует формированию вторичной инсулинорезистентности и сахарного диабета второго типа. Кроме того, в противовес кортикостероидам, СТГ обладает иммуностимулирующим эффектом, активизирует процессы

антителообразования. Таким образом, организм мобилизирует собственные энергетические ресурсы, необходимые для реализации защитных механизмов.

Благодаря наличию межнейрональных и медиаторных связей отделы гипофиза, представляющие центральное звено стресс-системы, вовлекают в адаптационный ответ мезокортикальные и лимбическиедофаминовые системы, структуры миндалевидного тела и гиппокампа. Это позволяет придать стрессу так называемую «эмоциональную окраску», которая на нейробиохимическом, гормональном уровне сигнализирует об угрозе и побуждает организм поведенчески отреагировать с целью устранения стрессогенных факторов. Причастность вышеуказанных отделов головного мозга к развитию когнитивных процессов (обучения, памяти), можно связывать с формированием навыков эмоционального совладания, защитного поведения в экстремальных ситуациях.

Дофамин-чувствительные образования лимбического и нигростриарного происхождения принимают участие в дифференцировке раздражителя по его индивидуальной значимости и выбору стратегии совладания (реакций упреждения, избегания и пр.). В дополнение к вышесказанному, упомянутые отделы головного мозга, взаимодействуя с ВНС, способствуют установлению адекватных психосоматических взаимоотношений в изменившихся условиях на органном уровне, регулируя ряд важнейших жизнеобеспечивающих функций, таких как дыхание, кровообращение, пищеварение, двигательную активность, скорость и остроту реакции и др. [4; 7].

В целом, роль дофаминергической системы в развитии системного стрессового ответа неоднозначна. Несмотря на свою катехоламиновую природу, дофамин способен подавлять выделение адренокортикотропного гормона миндалевидным ядром и передне-латеральным гипоталамусом. Поэтому нельзя говорить о четкой про- либо антистрессорной направленности его действия, которое, скорее, носит характер модулирующего в сторону оптимизации и поддержания общей стрессоустойчивости организма [7].

Помимо включения различных звеньев стресс-системы общий адаптационный синдром характеризуется активацией центральных и периферических стресс-лимитирующих механизмов, главным из которых является опиоидная система. НА-чувствительные нервные окончания передают сигнал на нейроны центральной опиоидной системы, что влечет за собой быстрое и массивное выделение β-эндорфина и энкефалинов (центрального и надпочечникового происхождения) [8]. Опиаты

выполняют следующие важнейшие задачи: частичную или общую аналгезию, торможение симпатического отдела ВНС, уменьшение катехоламин-опосредованной альтерации миокарда и слизистых оболочек ЖКТ. Посредством участия лимбических структур при стрессе также повышается содержание в ЦНС серотонина [9], который угнетает активность кортиколиберина и НА, способствует функциональной активации тромбоцитов. Совместно с опиоидной, серотонергическая система ответственна за реализацию антиноцицептивного, антиконвульсивного, гипнотического эффектов, а также за усиление выработки тиреотропина, соматотропина и инсулина.

В качестве следующего важного компонента стресс-лимитирующей системы выступает γ-аминомасляная кислота (ГАМК) Являясь мощным антагонистом адренергической системы, она подавляет выделение рилизинг-гормонов гипоталамуса, прострессорных гормонов гипофиза, снижает центральную и периферическую активность адреналина и НА. Активируется выработка ГАМК в ГАМК-эргических нейронах благодаря их возбуждению кортиколиберинами и катехоламинами. Подобным образом запускается еще один антистрессовый механизм – система бензодиазепиновых рецепторов, потенцирующая действие ГАМК, ответственная за противосудорожный, анксиолитический эффекты и углубление сна. γ-оксимасляная кислота (ГОМК) - важнейший метаболит ГАМК, образующийся под действием энзимов, она также оказывает тормозящее влияние на структуры мозга [10].

Вышеперечисленные представители стресс-лимитирующего комплекса являются его центральными звеньями, тогда как на периферическом уровне ограничивать выраженность адаптационного синдрома и стабилизировать его проявления позволяют калликреин-кининовая, простагландиновая, аденозиновая, антиоксидантная, NO-эргическая, периферическая опиоидная системы и белки теплового шока [8; 11; 12; 13]. Для удобства данные об их антистрессовой активности сведены в таблицу, приведенную ниже (Таб. 1).

Таблица 1 Периферические стресс-лимитирующие системы

Название системы	**Локализация**	**Антистрессовое действие**
Калликреин-кининовая система	плазма крови	- уменьшение системного и легочного периферического сопротивления сосудов; - снижение уровня стрессовой гипертензии; - улучшение кровообращения миокарда за счет

		дилятациикоронарных сосудов и коллатералей; - антитромботический эффект
Система простагландинов	органы и ткани	- десенсибилизация биологических тканей к действию катехоламинов; - инактивация тканевых адренергических рецепторов; - антигипертензивное действие за счет вазодилятации; - ограничение липолиза, снижение концентрации жирных кислот в крови
Аденозиновая система	органы и ткани	- периферическое тормозящее действие; - цитопротективный эффект; - стабилизация клеточных мембран и снижение альтерации при ишемии, гипоксии, конвульсиях; - противовоспалительное действие
Антиоксидантная система	органы и ткани	- адаптация биологических тканей к стрессовой гипоксии; - лимитирование процессов свободнорадикального окисления; - поддержание и восстановление редокс-гомеостаза
NO-эргическая система	центральное и периферическое звенья стресс-системы, стенки сосудов, клеточный уровень	- подавление выделения катехоламинов надпочечниками и нервными окончаниями; - антитромботический эффект; - расширение коронарных сосудов; - стабилизация клеточных мембран
Периферическая опиоидная система	органы и ткани, периферические нервные окончания	- антиноцицептивное действие; - реципрокное взаимодействие с центральной опиатной системой; - регуляция пищевого поведения; - модуляция двигательной активности
Белки теплового шока	внутриклеточная, тканевая	- связывание жирных кислот; - уменьшение стрессовой дестабилизации клеточных мембран; - потенцирование действия антиоксидантных систем; - протекция различных этапов превращения белков; - антигидролитический,

		антипротеолитический эффекты; - защита клеточного ядра от мутационных процессов

Как видно из представленного обзора, антистрессорные механизмы локального уровня направлены на предотвращение и снижение повреждающего действия катехоламинов, воздействующих на все системы жизнеобеспечения путем повышения устойчивости тканей к процессам свободнорадикального окисления, неспецифического воспаления, гипоксически-ишемичеких последствий шоковой гипертензии и централизации кровообращения. При этом периферические звенья стресс-лимитирующей системы тесно взаимодействуют между собой, а также с центральными образованиями, ответственными за процессы стрессовой регуляции, что способствует более сбалансированному и гармоничному развитию системного адаптационного ответа [13].

В то же время данный анализ показывает, что основные стадии стресса и его ведущие механизмы в той или иной мере присутствуют в патогенезе практически любого заболевания. Безусловно, существует некоторая специфичность адаптационного ответа, обусловленная этиологической принадлежностью нозологии, гендерными, возрастными, профессиональными и рядом других индивидуальных особенностей пациентов. Однако, если обратиться к базовым представлениям о природе сердечно-сосудистой, пульмонологической, психоневрологической патологии, сахарного диабета, травматического, инфекционного или ожогового шока, инфекционного, аутоиммунного, аллергического или онкологического заболевания, станет очевидным, что любой патологический процесс запускает каскад системных и местных физиологических реакций, направленных на централизацию кровообращения, стимуляцию работы сердца и дыхания, перераспределение энергетических ресурсов, повышение интенсивности метаболизма и многие другие нейрогормональные, вегетативные, иммунные изменения в рамках общего адаптационного ответа [2; 3; 4]. Особенно ярко данные изменения проявляются при остро развившейся патологии, неотложных состояниях, а также в период рецидива хронической нозологии. Тем не менее, при затяжных заболеваниях и наличии длительно существующего патологического процесса даже незначительно выраженные стресс-реакции в условиях пролонгированного воздействия могут стать следствием истощения адаптационных ресурсов организма.

Современная клиническая практика выдвигает четко определенные требования к используемым в лечении различных видов патологии терапевтическим средствам и методам. Основными необходимыми характеристиками любых лечебных мероприятий являются безопасность и эффективность, подтвержденная рандомизированными исследованиями, валидность, доступность и этиопатогенетическая обоснованность. В свете оформленных представлений о физиологической природе стресса создана теоретическая база для поиска практических решений, направленных на оптимизацию стрессового ответа организма и повышение устойчивости организма к неблагоприятным воздействиям внешнего и внутреннего характера.

Повышению адаптационных ресурсов способствует физиотерапевтическая методика мезодиэнцефальной модуляции (МДМ). Это целенаправленное воздействие откалиброванных электрических токов на срединные церебральные структуры. Целью данной процедуры, первично разработанной в НИИ скорой помощи им. Склифосовского (г. Москва), является стимуляция центров, ответственных за регуляцию важнейших функций жизнеобеспечения. Основной терапевтической мишенью служат подкорково-стволовые структуры. Метод основан на воздействии на центральную нервную систему различными импульсными токами с несущей частотой 10 000 Гц, модулированных в низкочастотном диапазоне от 20 до 100 Гц. Сила тока подбирается индивидуально в диапазоне 0 – 4 ma.

Рассмотрим основные патогенетические аспекты, на которых базируется терапевтический эффект МДМ. Стимуляция стволовых отделов головного мозга низкочастотными токами вызывает активацию центральной опиоидергической системы, которая играет ведущую роль в механизме обезболивания, обладает полимодальным антистрессовым действием и является мощным антагонистом катехоламинов. Кроме того, центральные опиоидные структуры оказывают ингибирующий эффект на прострессорные механизмы, реализующиеся гипоталамо-гипофизарной системой. Наличие опиоид-чувствительных рецепторов различных классов в периферических органах и тканях, а также нервных окончаниях, позволяет одновременно вовлекать в терапевтический процесс адаптивные механизмы местного уровня, повышая локальную устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

Электрическое возбуждение гипоталамо-гипофизарной области, а также иррадиация возбуждения и взаимосвязь данных отделов с опиатной системой, опосредованная проводящими путями, немедленно вызывают рост концентрации СТГ – гормона-стабилизатора, ответственного за гармонизацию адаптационных процессов в

организме. Это, в свою очередь, вызывает выброс инсулина, который обеспечивает доставку глюкозы внутрь клеток, а также повышение иммунной реактивности и иммунной компетентности.

Кроме того, важным эффектом, достигаемым при использовании МДМ, является угнетение сомато-симпатических рефлексов, посредством которых реализуются так называемые «шоковые» механизмы, характерные для экстремальных состояний. Наиболее известными из них являются рефлекторная гипертензия или сосудистый коллапс, чреватые гипоксическим и ишемическим повреждениями органов и тканей, бронхиальный спазм, влекущий за собой нарушение функции внешнего дыхания и перегрузку сердечной мышцы, изменение функциональной активности желез внутренней секреции, гиперсекреция желудочного сока с образованием реактивных язв и мн. др. [3; 4; 6].

Нельзя также не обратить внимание на еще один важный аспект лечебного действия МДМ. Электростимуляция опиоидергических и других базовых регуляторных систем способствует общей седации, снижению уровня реактивной тревоги, который неизменно повышается при любой патологии. Благодаря транскраниальной электростимуляции также налаживаются естественные циркадные ритмы, нормализуется сон. Данные эффекты обеспечивают формирование благоприятного психоэмоционального фона, необходимого для закрепления установки на основную терапию и сокращения сроков реконвалесценции.

На сегодняшний день имеются данные об успешном использовании МДМ в анестезиологии, кардиологии, пульмонологии, фтизиатрии, комбустиологии, психоневрологии и наркологии. Однако применение метода носит малосистематический характер, ограничиваясь специализированными отделениями и центрами без внедрения в общеклиническую практику. Как следствие, возможности обмена практическим опытом и рекомендациями среди различных специалистов, а также данными исследователей остаются ограниченными.

Мы считаем МДМ перспективным саногенным инструментом, обладающим полимодальным антистрессовым действием и повышающим адаптивные свойства человеческого организма. Дальнейшее внедрение в отечественную систему медицинской помощи, наряду с проведением научных исследований, оценкой эффективности и разработкой методических рекомендаций по использованию позволит ему занять место эффективного метода вспомогательной терапии для широкого спектра распространенных заболеваний.

Таблица 2. **Клинический опыт успешного применения МДМ терапии в течении 2 лет.**

Заболевания	Кол-во пациентов
Иммунодефициты	104
Антистресс	52
ОРВИ	43
Неспецифический язвенный колит	78
Сахарный Диабет 2 типа	348
Остеохондроз, радикулит	134
Простатит	98
Состояние после инсульта	24
Ожоги	340
Гипертоническая болезнь	130
Гастрит	64

Полученные данные убедительно свидетельствуют о необходимости широкого внедрения МДМ в сферу деятельности практической медицины.

Список литературы:

1. Селье Г. Стресс без дистресса: пер. с англ. М.: Прогресс, 1982. 124с.
2. Кокс Т. Стресс: пер. с англ. М.: Медицина. 1981. 216с.
3. Овсянников В.Г. Патологическая физиология (типовые патологические процессы): учебное пособие. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета. 1987. 192 с.
4. П. А. Вундер, Е. В. Андронов, Т. А. Андронова. Стрессорные реакции и роль пола в их осуществлении // Успехи современной биологии. 1999. Т. 119. № 4. С. 335-344.
5. Волчегорский И.А., Цейликман В.Э, Сибиряк С.В., Бубнов Н.В., СиницкийА.И, Козочкин Д.А, Сысаков Д.А.,Цейликман О.Б. О механизмах развития

инволюции тимуса при различных режимах повторных стрессорных воздействий // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2004. N 2. С. 62-66.

6. Тигранян Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях. М.: Наука, 1990. 288 с.
7. Шабанов П.Д, Лебедев А.А, Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб.: Лань, 2002. 208 с.
8. Судаков С.К., Башкатова В.Г., Колпаков А.А., Умрюхин А.Е.Центральная и периферическая мю-опиоидная система в механизмах эмоционального стресса // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2011. № 3. С. 3-6.
9. Goel N. [et al.] Androgenic influence on serotonergic activation of the HPA stress axis // Endocrinology. 2011. № 152 (5). P. 2001–2010.
10. Базян А.С. Взаимодействие медиаторных и модуляторных систем головного мозга и их возможная роль в формировании психофизиологических и психопатологических состояний // Успехи физиологических наук. 2001. Т. 32. № 3. С. 3-22.
11. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. № 3 (2). С. 16-22.
12. Cekic C., Linden J. Purinergic regulation of the immune system. // Nat. Rev. Immunol. 2016. № 16 (3). P. 92-177.
13. Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск: Изд-во Челяб. гос. мед. акад. 2000. 167 с.