

УДК 616.4:159.91

СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЭНДОКРИНОПАТИИ

А.С. Шутова, Л.К. Дзеранова, С.Ю. Воротникова, Е.А. Пигарова

Воздействие стрессовых факторов приводит к нарушению нормального функционирования организма. В зависимости от длительности действия различают острый и хронический стресс. Наибольшие патологические изменения, представленные широким кругом эндокринопатий, обусловлены влиянием хронического стресса. Полностью элиминировать присутствие стресса в жизнедеятельности организма невозможно. Таким образом, крайне важно определить методы, способные минимизировать негативные эффекты его воздействия. Учитывая необходимость широкой применимости данных методов, их максимальная эффективность должна быть сопряжена с минимальными побочными явлениями. Оптимальным методом предотвращения стресс-индуцированных патологических процессов, включающих в себя различные формы эндокринопатий, является применение средств на основе растительных экстрактов.

Ключевые слова: стресс; гиперкортицизм; эндокринопатии; гомеостаз.

СТРЕСС ЖАРАТУУЧУ ЭНДОКРИНОПАТИЯЛАР

А.С. Шутова, Л.К. Дзеранова, С.Ю. Воротникова, Е.А. Пигарова

Стресс факторлорунун таасири организмдини нормалдуу иштешинин бузулушуна алып келет. Таасир этүүнүн узактыгына жараша курч жана өнөкөт стрессти айырмалашат. Эндокринопатиялардын кеңири спектрин чагылдырган эң чоң патологиялык өзгөрүүлөр өнөкөт стресстин таасири менен шартталган. Организмдин жашоосунда стресстин болушун толугу менен жок кылууга мүмкүн эмес. Ошентип, анын терс таасирлерин азайтуучу ыкмаларды аныктоо өтө маанилүү. Ушул ыкмаларды кеңири колдонуунун зарылдыгын эске алганда, алардын максималдуу натыйжалуулугу минималдуу терс таасири менен айкалышуусу керек. Эндокринопатиянын ар кандай формаларын камтыган стресс жаратуучу патологиялык процесстерди алдын алуунун оптималдуу ыкмасы өсүмдүктөрдүн экстракттарынын негизиндеги каражаттарды колдонуу болуп саналат.

Түйүндүү сөздөр: стресс; гиперкортицизм; эндокринопатиялар; гомеостаз.

STRESS-INDUCED ENDOCRINOPATHY

A.S. Shutova, L.K. Dzeranova, S.Yu. Vorotnikova, E.A. Pigarova

Exposure to stress factors disrupts the normal functioning of the body. There are two types of stress: acute and chronic one, distinguished depending on the duration of action. The most significant pathological changes, represented by the wide range of endocrinopathy, are caused by the influence of chronic stress. It seems impossible to eliminate the presence of stress in life absolutely. Thereby it is crucial to identify methods capable to minimize negative results of stress. Due to the necessity of broad applicability maximal performance of these methods should be associated with minimal side effects.

Keywords: stress; hypercorticism; endocrinopathy; homeostasis.

Введение. Предиктором развития ряда эндокринопатий могут являться различного рода стрессовые воздействия. Физиологическую концепцию стресса разработал в 1936 году физиолог Hans Selye, описавший стресс как совокупность адаптационных реакций организма в ответ на воздействие различных неблагоприятных факторов [1]. Разработанные Н. Selye принципы изменения внутренней среды организма в ответ на неблагоприятные факторы являются актуальными по настоящее время.

Стрессовые факторы, не превышающие по длительности и силе воздействия индивидуального порогового уровня, производят положительный эффект, усиливая резистентность организма к неблагоприятным факторам разного рода (1, 2 стадия стресса по Н. Selye – стадия тревоги и стадия сопротивления). Однако те же факторы, действующие с большей продолжительностью или интенсивностью, превышающей адаптивные резервы организма, приводят к декомпенсации и истощению защитных сил организма (3 стадия стресса по Н. Selye – стадия истощения).

Адаптация организма к воздействию стрессовых факторов осуществляется посредством изменения работы вегетативной системы, центральной нервной системы и эндокринной системы. Наиболее ярко отрицательное воздействие стресса проявляется на работе тех звеньев эндокринной системы, которые в первую очередь реагируют на различные стрессовые факторы.

Виды стресса. По продолжительности воздействия различают острый и хронический стресс. Механизмы воздействия данных видов стресса имеют принципиальные различия, определяющие их влияние на организм.

Острый стресс. Острый стресс развивается, когда воздействие стрессового агента имеет эпизодический, неповторяющийся характер. Протективная реакция организма на острый стресс, названная Н. Selye реакцией «бей или беги», опосредуется взаимодействием эндокринной системы и вегетативной нервной системы. Вегетативная нервная система (ВНС) включает в себя симпатическую и парасимпатическую части, характеризующиеся разнонаправленной активностью. Реагирование на острый стресс в наибольшей степени обусловлено изменениями работы симпатической части ВНС: увеличением частоты и силы сердечных сокращений, уменьшением диаметра сосудов, усилением глюконеогенеза и гликогенолиза. Вклад эндокринной системы в реализацию данного механизма опосредуется фульминантным увеличением в крови катехоламинов – адреналина и норадреналина, а также повышением содержания тиреотропного гормона (ТТГ). Важно отметить, что в ситуации острого стресса в реакцию защиты вовлекаются уже имеющиеся в организме программы реагирования и мобилизации ресурсов, при этом перестройки функциональных систем не происходит [2].

Влияние острого стресса на эндокринную систему. Эффекты, вызванные воздействием на организм острого стресса, обусловлены повышением синтеза катехоламинов в мозговом веществе надпочечников и изменением функционирования тиреоидной оси эндокринной системы [3, 4].

Проявления увеличения содержания адреналина и норадреналина в крови [3]:

- вазоконстрикция, сопровождающаяся повышением артериального давления, в том числе кризового характера;
- повышение частоты и силы сердечных сокращений, что может усугубить имеющиеся нарушения сердечного ритма. Хроно- и инотропный эффект воздействия острого стресса обуславливает повышение потребности миокарда в кислороде. В совокупности с вазоконстрикцией это оказывает ишемизирующее воздействие на миокард;
- замедление моторики желудочно-кишечного тракта, вызывающее нарушение баланса микрофлоры кишечника и различные диспептические явления;

Проявления изменений функционирования тиреоидной оси [4]. Характер воздействия стрессовых факторов на функцию тиреоидной оси определяется, в первую очередь, длительностью стрессового воздействия. Непродолжительный стресс вызывает адаптивный ответ в виде интенсификации секреции тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом и тиреоидных гормонов – щитовидной железой. Воздействие более продолжительного стресса вызывает ингибирование синтеза ТТГ и соответствующее снижение выработки тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3).

Таким образом, воздействие острого стресса на тиреоидную ось эндокринной системы может оказывать провоцирующий эффект на развитие первичного гипотиреоза, являющегося актуальной медицинской проблемой. По данным Maja Udovcic, первичный гипотиреоз встречается у 4–10 % общей популяции, причем доля субклинического гипотиреоза составляет 10 % [5]. Аналогичные данные указываются в результатах крупного популяционного исследования NHANES-III: распространенность

первичного гипотиреоза составила 4,6 % (0,3% – явный, 4,3 % – субклинический). В среднем частота новых случаев спонтанного гипотиреоза составляет у женщин 3,5 случая на 1000 человек в год [6].

Хронический стресс возникает, когда воздействие стрессового фактора на организм носит персистирующий характер, однако не превышает индивидуального порогового уровня. Наиболее важной составляющей эндокринной реакции организма на хронический стресс является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. Группа исследователей, во главе с Т. Füzesi показала, что в норме участие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в реакции организма на стресс начинается с увеличения секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) в гипоталамусе. По портальным сосудам гипофиза КРГ достигает его передней доли, где связывается со специфическими рецепторами 1-го типа, вызывая усиление синтеза адренокортикотропного гормона (АКТГ). Последующее связывание АКТГ с рецепторами меланокортина в корковом веществе надпочечников стимулирует выработку кортизола, играющего основную роль в регуляции работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также регулирующего реакцию организма на хронический стресс. Синтезированный кортизол по механизму обратной связи тормозит секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона, и система приходит в исходное состояние [7]. Однако воздействие стрессора чрезмерной интенсивности или продолжительности приводит к нарушению механизма обратной связи: длительному персистированию в крови кортизола и нарушению работы гипоталамо-гипофизарной оси, что проявляется рядом патологических состояний эндокринной системы.

Влияние хронического стресса на эндокринную систему. В противоположность эффектам острого стресса воздействие хронического стресса приводит к перестройкам функционирования систем организма, в первую очередь – эндокринной системы.

Влияние хронического стресса в наибольшей степени обусловлено длительным повышением содержания кортизола в крови. Наиболее значимыми патологическими состояниями, индуцированными воздействием хронического стресса, являются: декомпенсация углеводного обмена, нарушения работы репродуктивной системы и сопутствующие ей минерально-костные нарушения, депрессивные расстройства, электролитные нарушения и артериальная гипертензия, стероид-ассоциированные повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта [8]. Значимость данных патологий определяется выраженным снижением качества жизни, возникновением тяжелых осложнений, увеличением летальности.

Вектор стресс-индуцированных патологических изменений эндокринной системы

1. *Декомпенсация углеводного обмена.* Известно, что глюкокортикоиды (ГК) обладают контринсулярным действием, причем выраженность влияния ГК на углеводный обмен обусловлена плеiotропностью их действия: индукцией инсулинорезистентности в мышечной и жировой ткани, стимуляцией глюконеогенеза, повышением содержания глюкогена в крови вследствие нарушения регуляции его синтеза и секреции. Кроме того, избыток глюкокортикоидов подавляет активность бета-клеток, снижая таким образом секрецию инсулина [9], что еще более усугубляет нарушения углеводного обмена.

2. *Нарушения работы репродуктивной системы.* Избыточное количество кортизола, длительно персистирующего в крови, приводит к нарушению работы гипоталамо-гипофизарной оси, в частности – к снижению эндокринной активности передней доли гипофиза. Следствием этого является депривация синтеза фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ) и вызванные этим нарушения репродуктивной функции. В мужском организме лютеинизирующий гормон регулирует синтез и секрецию тестостерона клетками Лейдига в семенниках, в то время как фолликулостимулирующий гормон индуцирует процессы сперматогенеза. Таким образом, нарушения работы гипоталамо-гипофизарной оси, индуцированные воздействием хронического стресса, проявляются снижением репродуктивной функции у мужчин; дисрегуляцией фолликулярной, овуляторной и лютеиновой фаз менструального цикла и бесплодием у женщин [10].

3. *Минерально-костные нарушения.* Угнетение синтеза ФСГ и ЛГ оказывает отрицательный эффект на эндокринную функцию яичников, проявляющийся в снижении образования эстрогенов. Данные гормоны оказывают значимое влияние на минерально-костный обмен. Эстрогены индуцируют

активность остеобластов и ингибируют функцию остеокластов, тем самым усиливая процессы остеогенеза и препятствуя костной резорбции. Кроме того, эстрогены снижают чувствительность костной ткани к действию паратгормона и регулируют процессы минерализации кости. Таким образом, снижение уровня эстрогенов ведет к ускорению костного обмена и развитию остеопении [11].

4. *Депрессивные расстройства.* Избыточное количество кортизола, подчиняясь принципу отрицательной обратной связи, ингибирует активность гипоталамуса и передней доли гипофиза, что ведет к снижению расщепления проопиомеланокортина на АКТГ и β -эндорфины [12]. Уменьшение количества β -эндорфинов приводит к нарушению регуляция ноцицептивных и антиноцицептивных систем, как следствие – к повышению чувствительности к болевым раздражителям; к снижению адаптационной активности и устойчивости нервной системы в меняющихся условиях окружающей среды. Совокупность возникающих нарушений предрасполагает к возникновению депрессивных расстройств различной степени выраженности.

5. *Электролитные нарушения, сопровождающиеся повышением артериального давления.* Следствием персистенции глюкокортикоидов в крови, вызванной воздействием хронического стресса, является задержка натрия в организме и увеличение объема циркулирующей жидкости, а также повышение общего периферического сопротивления сосудов. Данные электролитные нарушения, в совокупности с вазоконстрикцией, обуславливают развитие артериальной гипертензии (АГ). Распространенность артериальной гипертензии среди взрослого населения составляет 30–45 % [13]. АГ является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний [14]. Повышенное артериальное давление является основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 млн летальных исходов и более чем 200 млн случаев инвалидности в мире [15].

6. *Стероид-ассоциированные повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта.* Нарушения целостности слизистой желудочно-кишечного тракта, возникающие при воздействии на организм хронического стресса, связаны со способностью кортикостероидов усиливать синтез соляной кислоты, одновременно угнетая синтез простагландинов, обладающих гастропротекторным эффектом. Важным проявлением стресс-индуцированного нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси является повреждение слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с формированием эрозий и язв. Данная патология ассоциирована с длительной персистенцией глюкокортикоидов в крови вследствие воздействия хронического стресса и классифицируется как стрессовые язвы. По данным S. Nagum, увеличение содержания глюкокортикоидов повышает риск гастроинтестинальных кровотечений или перфорации на 40 % [16]. Стрессовые язвы нередко протекают малосимптомно, отличаются склонностью к желудочно-кишечным кровотечениям (их частота достигает 40–45 %) и характеризуются высоким числом летальных исходов, что подчеркивает медико-социальную значимость данной патологии [17].

Методы ослабления эффектов хронического стресса. Указанные нарушения работы эндокринной системы являются особенно значимыми в клинической практике, так как широко охватывают популяцию и сопровождаются потерей трудоспособности и снижением качества жизни.

В настоящее время существуют различные подходы к профилактике и ослаблению патологического воздействия стрессовых факторов на организм:

1. Воздействие на соматическое состояние путем выполнения различных физических упражнений

По данным Mikkelsen отмечен положительный эффект физических упражнений – уменьшение тревоги и улучшение настроения, обусловленный взаимосвязанными биохимическими и физиологическими механизмами [18]. Данный эффект опосредуется увеличением уровня эндорфинов в крови, активацией функционирования митохондрий и митохондриогенеза [19].

Стоит отметить, что указанный подход имеет ряд существенных ограничений применения. Так, его невозможно применять людям с ограниченными физическими способностями, а также в ослабленном физическом состоянии. Однако, учитывая выраженный позитивный эффект этого метода, беспричинно игнорировать его использование нецелесообразно.

2. Психотерапевтическое консультирование

Несмотря на высокую эффективность данного метода [20], его применение требует соблюдения определенных условий – наличия достаточного временного ресурса, регулярности применения, а также возможности финансового обеспечения, что не способствует его широкому распространению.

3. Применение антидепрессантов и препаратов на основе растительных сборов

Данные лекарственные средства обладают выраженным анксиолитическим эффектом, уменьшают эмоциональное напряжение и повышают психическую активность, нормализуют фазовую структуру и продолжительность сна. Эффекты антидепрессантов обусловлены их влиянием на содержание в крови нейромедиаторов, в первую очередь серотонина, норадреналина и дофамина.

Однако эффективность антидепрессантов сопряжена с определенными побочными эффектами: со стороны сердечной-сосудистой системы – повышение артериального давления, тахикардия, нарушение периферического кровообращения; желудочно-кишечной системы – тошнота, рвота, спастические запоры; нервной системы – головная боль, головокружение, апатия, суицидальные тенденции; возможно также антихолинэргическое действие – ксеростомия, повышение внутриглазного давления, мириаза [21].

Важно отметить, что значительную роль в реагировании организма на стресс оказывает адаптивная реакция центральной нервной системы, проявляющаяся определенными поведенческими изменениями. После непродолжительной мобилизации психических резервов организма наступает фаза истощения этих резервов, характеризующаяся развитием тревожных расстройств. Формируется порочный круг длительного воздействия стресса, в котором возникшие психические нарушения взаимно усугубляют наблюдаемые патологические эндокринные реакции.

В этой связи актуальным является широкое использование доступных анксиолитических средств, позволяющих нивелировать психогенный компонент стресса и возникновение стресс-индуцированных эндокринопатий. Весьма перспективным представляется использование средств, отвечающих следующим параметрам:

- не требующих наличия ресурса времени и значительных финансовых затрат, что присуще психотерапевтическому консультированию;
- не требующих физической подготовки, необходимой для выполнения физических упражнений;
- не относящихся к лекарственным препаратам и не обладающих значительными побочными эффектами, выраженными у антидепрессантов.

В качестве примера оптимальных средств, удовлетворяющих указанным характеристикам, можно привести специально составленные растительные сборы [22]. Благодаря контролируемому результату и минимальным побочным эффектам средства на основе растительных экстрактов используются в медицине на протяжении многих лет и до настоящего времени остаются весьма актуальными. Так, ряд выраженных положительных эффектов, позволяющих минимизировать негативные последствия стресса, особенно отмечен у экстрактов Пустырника сердечного, Хмеля обыкновенного и Липы сердцевидной.

Экстракт Пустырника сердечного (*Leonurus cardiaca*) обладает седативным и гипнотическим эффектом. Клиническое исследование, проведенное Н. Rauwald и др. демонстрирует, что гипнотический эффект пустырника проявляется улучшением качества сна, удлинением времени сна и уменьшением времени периода засыпания. Кроме того, отмечено положительное влияние экстракта пустырника в виде уменьшения тревоги и эмоциональной лабильности [23]. Влияние пустырника на структуру сна развивается спустя 2–3 недели после инициации приема препарата, при этом эпизодическое употребление пустырника не вызывает изменений структуры сна. Следует отметить, что гипнотический

эффект пустырника более выражен у лиц, страдающих инсомнией, чем у здоровых лиц. Эти свойства позволяют широко использовать препараты, содержащие экстракт пустырника, без необходимости модифицировать привычные активности, в том числе управление транспортом и выполнение работ, требующих высокой точности. Мягкий гипнотический эффект экстракта пустырника позволяет использовать его для купирования неглубоких инсомнических расстройств, вызванных стрессом.

Экстракт Хмеля обыкновенного (*Humulus lupulus*) характеризуется анксиолитическим и седативным действием. Нейробиологические механизмы эффектов хмеля обыкновенного включают агонистическое влияние на А1-аденозин-рецепторы, на бензодиазепиновые рецепторы и потенцирование ГАМК-ергической трансмиссии за счет облегчения выброса ГАМК и ингибирования обратного захвата ГАМК. Потенцирование ГАМК-ергической медиации дает основание предполагать ее нейропротективный эффект. Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование, проведенное I. Кугои и др., показало, что ежедневное применение экстракта Хмеля обыкновенного в течение 4-х недель достоверно снижает уровень тревоги, улучшает засыпание и качество сна, нормализует эмоциональный фон [24].

Экстракт цветков Липы сердцевидной (*Tilia cordata*) обладает седативным, спазмолитическим и диуретическим эффектом. В исследовании, проведенном Т.М. Медведевой и др., продемонстрирован анксиолитический эффект экстракта цветков Липы сердцевидной, ярко проявляющийся в условиях хронического стресса [25]. Седативное действие экстракта липы опосредуется взаимодействием со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами, активация которых вызывает повышение содержания в крови нейромедиаторов, участвующих в процессах центрального торможения, в первую очередь – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Кроме того, в контексте ослабления патологического влияния хронического стресса особое внимание привлекает использование дополнительного источника витамина В₆ и магния.

Магний является незаменимым ко-фактором всех основных биохимических процессов организма. Изменения эндокринной системы, вызванные влиянием хронического стресса, оказывают прямое воздействие на внутри- и внеклеточный баланс магния. Данный механизм действует по принципу замкнутого круга: стресс-индуцированное повышение содержания кортизола и катехоламинов способствует перемещению магния из внутри- во внеклеточное пространство, что приводит к увеличению экскреции магния с мочой. Результатом этого является гипوماгнемия, представляющая собой самостоятельный триггер повышения секреции кортизола и адреналина.

В работе Jung и др. было установлено наличие связи между пониженным содержанием магния в сыворотке крови относительно здоровых женщин и значимым увеличением восприимчивости к стрессу, что свидетельствует в пользу необходимости использования дополнительного источника магния в пище с целью противодействия негативному влиянию хронического стресса [26]. Двойное слепое, рандомизированное исследование, проведенное Abbasі и др., продемонстрировало уменьшение выраженности бессонницы, вызванной стрессом, при добавлении в рацион пациентов 500 мг магния ежедневно в течение 8 недель [27]. Соответствующее добавление магния в рацион студентов в течение 4-х недель, исследованное в работе Zogović и др., привело к значимому снижению базальной концентрации в крови кортизола – основного биохимического маркера стресса [28].

Применение витамина В₆ в качестве биологически активной добавки к пище оказывает модулирующее влияние на скорость передачи нервных импульсов, снижая проявление тревоги и чрезмерной возбудимости. Важной особенностью, отмеченной в исследованиях на грызунах, является способность витамина В₆ корректировать пониженный уровень магния в сыворотке крови. Одним из предполагаемых механизмов данного эффекта является способность витамина В₆ усиливать внутриклеточный транспорт магния [29].

Таким образом, совместное применения магния и витамина В₆ характеризуется синергическим эффектом, значительно уменьшающим патологическое воздействие стресса на организм.

Все перечисленные выше средства, обладая разными механизмами действия, объединены основным эффектом – нивелированием негативных последствий хронического стресса. Таким образом, с целью усиления основного эффекта, а также потенцирования действия каждого компонента, наиболее целесообразным является их совместное применение.

Спектр побочных эффектов данных средств весьма узок и ограничивается аллергическими реакциями. Выраженный анксиолитический эффект в совокупности с благоприятным соотношением риска и пользы позволяет широко использовать указанные компоненты для профилактики и лечения стресс-индуцированных патологий.

Заключение

Стресс-индуцированные изменения работы эндокринной системы возникают и развиваются в тесной связи друг с другом. Так, одним из проявлений повышенного уровня кортизола является усиление аппетита, обуславливающее переедание. Последнее приводит к увеличению массы тела и нарушению углеводного обмена, уже компрометированного непосредственным влиянием избыточного количества кортизола. Кроме того, повышение кортизола ведет к снижению синтеза АКТИГ и депривации образования β -эндорфина, провоцирующих развитие депрессивных расстройств. Одним из проявлений данной патологии является нарушение пищевого поведения, в первую очередь – упомянутое выше переедание. Таким образом формируется порочный круг патологических изменений работы эндокринной системы, взаимно усугубляющих друг друга. Ключевым моментом в терапевтической стратегии нивелирования эффектов хронического стресса является своевременное разобшение цепи патологических событий.

Применение препаратов на основе растительных средств в совокупности с комплексом витамина В₆ и магния позволяет не допустить формирования порочного круга развития патологических состояний эндокринной системы путем устранения основного иницирующего фактора – персистирующей тревоги и дезадаптации к различным условиям окружающей среды.

Таким образом, применение растительных средств, в совокупности с использованием других методов снижения негативного воздействия стресса, является важным способом предотвращения тяжелых стресс-индуцированных патологических процессов, включающих в себя различные формы эндокринопатий.

Литература

1. *Selye H.* Metabolism // J. Clin. Endocrinol. 1946; V. 6: 117–230.
2. *Колесникова Л.Р.* Стресс-индуцированные изменения жизнедеятельности организма // Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2018. № 4 [Kolesnikova L.R. Stress-induced changes in the life of the body. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2018; (4) (In Russ).]
3. *Смельшьева Л.Н., Захаров Е.В.* Влияние эмоционального напряжения на содержание катехоламинов в плазме крови и слюне у лиц с различным тономусом ВНС // Вестник Курганского гос. ун-та. 2016. Т. 41. № 2 [Smelysheva L.N., Zakharov E.V. The impact of emotional stress on catecholamine content in plasma and saliva in persons with different ANS tone. Vestnik Kurganskogo gosudarstvennogo universiteta. 2016; 41 (2) (In Russ).]
4. *Bali A., Singh N., Jaggi A.S.* Neuropeptides as therapeutic targets to combat stress-associated behavioral and neuroendocrinological effects // CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014; 13 (2):347–368. DOI:10.2174/1871527313666140314163920.
5. *Udovcic M., Pena R.H., Patham B. et al.* Hypothyroidism and the Heart // Methodist Debakey Cardiovasc J. 2017; 13 (2): 55–59. DOI:10.14797/mdcj-13-2-55.
6. *Глушаков Р.И., Козырко Е.В., Соболев И.В. и др.* Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии // Казанский медицинский журнал. 2017. № 1 [Glushakov R.I., Kozyrko E.V., Sobolev I.V., et al. Thyroid diseases and risk of non-thyroidal pathology // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2017; (1). (In Russ). DOI: 10.17750/KMJ2017-77].
7. *Füzesi T., Daviu N., Wamsteeker Cusulin J.I., Bonin R.P., Bains J.S.* Hypothalamic CRH neurons orchestrate complex behaviours after stress // Nat. Commun. 2016; 7: 11937. DOI:10.1038/ncomms11937.

8. Joseph J.J., Golden S.H. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus // *Ann NY Acad Sci.* 2017; 1391 (1): 20–34. DOI:10.1111/nyas.13217.
9. Fichna M., Fichna P. Glucocorticoids and beta-cell function // *Endokrynol Pol.* 2017; 68 (5): 568–573. DOI:10.5603/EP.2017.0060.
10. Mikhael S., Punjala-Patel A., Gavrilova-Jordan L. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility // *Biomedicines.* 2019; 7 (1): 5. Published 2019 Jan 4. DOI:10.3390/biomedicines7010005
11. Khosla S., Monroe D.G. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids // *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 8 (1): a031211. Published 2018 Jan 2. DOI:10.1101/cshperspect.a031211.
12. Gordon R.J., Panigrahi S.K., Meece K., Atalayer D., Smiley R., Wardlaw S.L. Effects of Opioid Antagonism on Cerebrospinal Fluid Melanocortin Peptides and Cortisol Levels in Humans [published correction appears in *J Endocr Soc.* 2017 Oct 05; 1 (11): 1331] // *J Endocr Soc.* 2017; 1 (10): 1235–1246. DOI:10.1210/js.2017-00289.
13. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014. Т. 13. № 6. С. 4–11. [Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Rezultaty issledovaniya JeSSE-RF // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2014; 13 (6): 4–11. (In Russ).]
14. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *J Hypertens.* 2018; 36 (10): 1953–2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940.
15. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2014; 4 (5): e004587. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004587.
16. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016. Т. 26. № 6. С. 40–54 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Maev I.V. et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016; 26 (6): 40–54. (In Russ.) DOI.org/10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-5].
17. Mikkelsen K., Stojanovska L., Polenakovic M. et al. Exercise and mental health // *Maturitas.* 2017; 106: 48–56. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.09.003.
18. Bansal Y., Kuhad A. Mitochondrial Dysfunction in Depression // *Curr Neuropharmacol.* 2016; 14 (6): 610–618. DOI:10.2174/1570159x.14666160229114755.
19. Kline A.C., Cooper A.A., Rytwinski N.K. et al. Long-term efficacy of psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin Psychol Rev.* 2018; 59: 30–40. DOI:10.1016/j.cpr.2017.10.009.
20. Papp A., Anton J.A. Brain Zaps. An underappreciated symptom of antidepressant discontinuation // *Prim Care Companion CNS Disord.* 2018; 20 (6): 18–23. DOI:10.4088/PCC.18m02311.
21. Villeponteau B., Matsagas K., Nobles A.C. et al. Herbal supplement extends life span under some environmental conditions and boosts stress resistance // *PLoS One.* 2015; 10 (4): 68–90. DOI:10.1371/journal.pone.0119068
22. Rauwald H.W., Savtschenko A., Merten A. et al. GABAA receptor binding assays of standardized *Leonurus cardiaca* and *Leonurus japonicus* extracts as well as their isolated constituents // *Planta Med.* 2015; 81 (12–13): 1103–1110. DOI:10.1055/s-0035-1546234.
23. Kyrou I., Christou A., Panagiotakos D. et al. Effects of a hops (*Humulus lupulus* L.) dry extract supplement on self-reported depression, anxiety and stress levels in apparently healthy young adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover pilot study // *Hormones (Athens).* 2017; 16 (2): 171–180. DOI:10.14310/horm.2002.1738.
24. Медведева Т.М. Изучение нейротропной активности гранул на основе сухого экстракта липы сердцевидной листьев // *Сибирский медицинский журнал.* 2011. Т. 26. № 2 [Medvedeva T.M. The study of neurotropic activity of granules on the basis of *tilia cordata* dry extract // *Siberian medical journal.* 2011; 26 (2). (In Russ.)].
25. Jung K.-I., Ock S.M., Chung J.H. et al. Associations of serum Ca and Mg Levels with mental health in adult women without psychiatric disorders // *Biol Trace Elem Res.* 2010; 133: 153. DOI:10.1007/s12011-009-8421-y.

26. *Abbasi B., Kimiagar M., Sadeghnia K. et al.* The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial // *J Res Med Sci.* 2012; 17: 1161–1169. PMID: 23853635.
27. *Zogovic D., Pesic V., Dmitrasinovic G. et al.* Pituitary-gonadal, pituitary-adrenocortical hormones and IL-6 levels following long-term magnesium supplementation in male students // *J Med Biochem.* 2014: 291–298.
28. *Schuchardt J.P., Hahn A.* Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium – An Update // *Curr Nutr Food Sci.* 2017; 13: 260–278. DOI:10.2174/1573401313666170427162740.
29. *Yeung K.S., Hernandez M., Mao J.J. et al.* Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance // *Phytother Res.* 2018; 32 (5): 865–891. DOI:10.1002/ptr.6033.