

УДК 612.014.484 «71»

Олег ДАНИЛЯК, Софія-Анна МАРИНЕЦЬ, Оксана ЗАЯЧКІВСЬКА

ЕВОЛЮЦІЯ ЗНАНЬ ПРО СТРЕС: ВІД ГАНСА СЕЛЬЄ ДО СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Львів, Україна, danylyakoleh@gmail.com*

Цього року минає 80 років з дня відкриття Гансом Сельє (1907-1982) біологічного феномену “стрес”, первинно описаного як “загальний адаптаційний синдром”, – неспецифічна нейрогуморальна реакція організму на дію двох і більше стресорів різної природи. Учений та його послідовники дослідили механізм функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи та описали характерну відповідь організму – “тріаду” (збільшення розмірів наднирників, атрофія тимусу та лімфатичних вузлів, а також поява гастродуоденальних ерозій і виразок), розкрили механізми реалізації еустресу та дистресу. Стаття присвячена розвитку знань про феномен біологічного стресу, який у 21-му столітті зумовлений новими викликами сучасного життя, новими діагностичними можливостями, гіпотезою транс-стресу, що спонукає до розробки новітніх фізіологічно обґрунтованих антистресових заходів. І хоча кількаразове номінування Ганса Сельє на Нобелівську премію (1949-1953) було безуспішним, медична наукова спільнота визнає вченого «Ейніштейном біомедичних досліджень», постаттю світового масштабу, який зумовив значний науковий прогрес.

***Ключові слова:** стрес, еустрес, дистрес, Ганс Сельє, Роже Гіймен, фізіологія, історія медицини, адаптація*

Oleh DANYLYAK, Sofiya-Anna MARINETS, Oksana ZAYACHKIVSKA

THE EVOLUTION OF STRESS CONCEPTION: FROM HANS SELYE TO MODERN ACHIEVEMENTS

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Lviv, Ukraine, danylyakoleh@gmail.com*

The year of 2016 is unusual for medical scientific society because of 80th anniversary of the incipience of Hans Selye (1907-1982) “general adaptation syndrome”, later renamed into “stress response”. Scientific group explored the mechanism of hypothalamus-pituitary-adrenal axis functioning and noticed some

morphological changes during biological stress in the body - the triad of enlarged adrenal glands, lymph node and thymic atrophy, gastric erosions and ulcers. Selye supposed phenomenon "stress" to be a non-specific neuroendocrine reaction of the body on two and more stressors of different nature. So-called 'Einstein of biomedical research' elaborated the nomenclature and classification of steroid hormones and also revealed the mechanisms of eustress and distress realization. The article is dedicated to development of stress conception that attracts more and more attention in the 21st century because of new life challenges, modern diagnostic capabilities, hypothesis of trans-stress and necessity to create physiologically reasonable anti-stress techniques. Although repeated nomination of Hans Selye on the Nobel Prize (1949-1953) was not successful, medical scientific society considers Selye the celebrity of the whole world that predetermined significant scientific progress.

Key words: stress, eustress, distress, Hans Selye, Roger Guillemin, Physiology, History of medicine, adaptation

Коротку статтю під назвою “A syndrome produced by diverse nocuous agents” – “Синдром, зумовлений різноманітними шкідливими чинниками” (рис. 1), яку опублікував 28-річний учений з монреальського McGill University

Ганс Сельє (Hans Selye) (Відень, 1907 – Монреаль, 1982) у всесвітньовідомому науковому журналі “Nature” у 1936 р., можна з упевненістю вважати початком активного розвитку знань про стрес [Selye H., 1936]. Ця публікація не містила жодних бібліографічних посилань, тим не менш вона з’явилась у світ. За гіпотезою автора, випускника медичного факультету Празького університету 1929 року та стипендіата фонду Рокфеллера (The Rockefeller Foundation) в Університеті Джонса Гопкінса (Johns Hopkins University) 1931

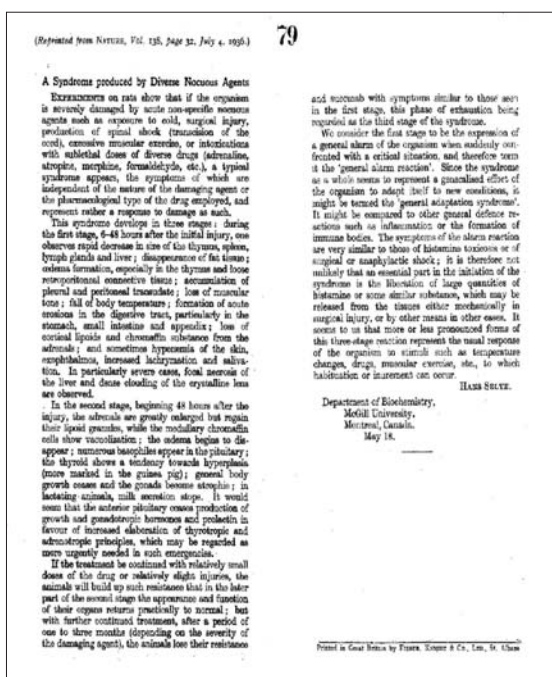


Рис. 1. Повний текст статті Ганса Сельє. Hans Selye “A syndrome produced by diverse nocuous agents” – “Синдром, зумовлений різноманітними шкідливими чинниками”: “Nature”, 1936 р.

року, хвороботворні фактори володіють пусковою дією, що переводить в активний стан вироблені в процесі еволюції механізми адаптації до зміни умов навколишнього середовища організму людини. Сельє описав стереотипні прояви загальної реакції тривоги організму, які спостерігав під час експериментів на щурах. Серед морфологічних змін органів і систем вчений відзначив утворення ерозій і виразок слизової оболонки шлунка, гіпертрофію наднирників, а також атрофію тимуса та лімфатичних вузлів. Усі перелічені прояви відомі сучасній науці як “тріада” Сельє і характерні для формування “загального адаптаційного синдрому”. Цікаво, що редактор журналу “Nature” порекомендував Гансу Сельє не вживати термін “стрес” в аспекті біології, мотивуючи це тим, що цей термін набув поширення у фізиці і означає “напруження”.

Провівши численні дослідження на експериментальних тваринах у 40-х роках 20-го століття, Ганс Сельє здійснив низку відкриттів і встановив, що у відповідь на дію стресорів різної природи в організмі активується секреція передньою часткою гіпофізу адренокортикотропного гормону (АКТГ) та його вплив на ефекторні мішені, зокрема епінефроцити кіркової речовини та хромафінні клітини мозкової речовини наднирників, що приводить до викидання в кров кортикостероїдів та катехоламінів. Таким чином, учений першим описав механізм функціонування осі “гіпофіз–наднирники”. На відміну від американського фізіолога, професора Гарвардського університету (Harvard University) Уолтера Кенона (Walter Bradford Cannon), який акцентував увагу виключно на катехоламінах як тригерах проявів стресової реакції [Cannon W., 1940], Сельє “поставив на п’єдестал” не тільки адреналін і норадреналін, але і кортикостероїди.

Захоплення даною думкою надихнуло вченого на нові відкриття – створення номенклатури та класифікації стероїдних гормонів [Clarke E., Selye H., 1943]. Вивчаючи специфічні властивості цих біологічно активних речовин – компонентів стресової реакції, дослідник першим з усієї медичної наукової спільноти констатував, що окрім здатності регулювати водно-сольовий та електролітний обміни, про що на той час вже було відомо, мінералокортикоїди володіють прозапальними властивостями, а глюкокортикоїди – протизапальними. Вперше ці відомості Ганс Сельє опублікував 1946 року у статті “Relation of the adrenal cortex to arthritis” – “Зв’язок кори наднирників з артритом” у журналі “The Lancet” [Selye H., 1946].

У 1950 році Ганс Сельє презентував у Монреалі першу монографію, у якій чітко розкрив поняття “стрес” – неспецифічна нейрогуморальна відповідь організму на дію стресових факторів різної природи (фізичних, хімічних, біологічних, соціальних). У виданні науковець проілюстрував результати власних експериментальних досліджень 30-40-х років, а прояви описаного раніше “загального адаптаційного синдрому” назвав уже “стресовою реакцією”, що складається з трьох стадій: тривоги, резистентності та виснаження [Selye H., 1950].

Попри вагомість доробку та значущість відкриття Ганса Сельє, неодноразове його номінування на Нобелівську премію (1949-1953) (www.nobelprize.org/nomination/archive/show_people.php?id=8395), нагороду в галузі фізіології та медицини 1950 року отримав американський лікар Філіп Генч (Philip Hench), який довів, що застосування кортизону та АКТГ у пацієнтів з ревматоїдним артритом є ефективним завдяки їх протизапальній дії. Прикро, але Ф. Генч не подав жодного посилання на праці Ганса Сельє, який упродовж попередніх 15 років найактивніше поповнював скарбницю цієї галузі знань [Szabo S. et al., 2012].

Професор Ганс Сельє завжди був відкритим до наукових дискусій і спілкування, створив Інститут експериментальної медицини і хірургії в Université de Montreal (Університет Монреалю), де пропрацював понад 40 років та в якому виникла його наукова школа, що налічує понад 40 докторантів, серед яких – французько-американський лікар-нейроендокринолог Роже Гіймен (Roger Guillemin) 1924 р. н., який зараз працює у The Salk Institute for Biological Studies, California (Інститут біологічних досліджень Солка, Каліфорнія). Проводячи власні дослідження під керівництвом Сельє, доктор Гіймен у 1955 році виділив гіпоталамічний

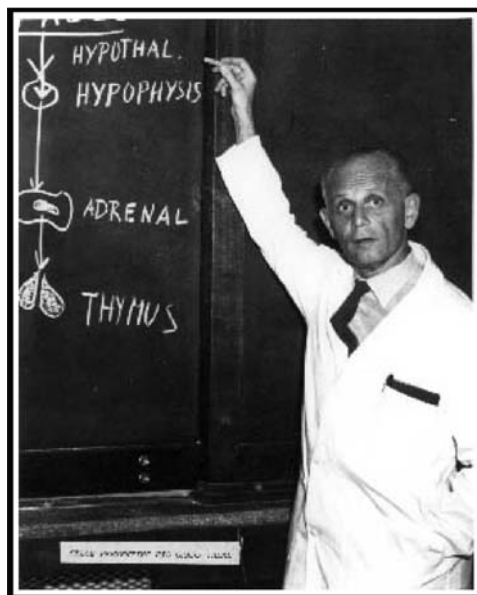


Рис. 2. Ганс Сельє читає лекцію (схема функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи).

кортикотропін-релізінг-фактор (CRF, кортиколиберин) [Guillemin R., Rosenberg B., 1955; Brazeau P. et al., 1973], за що 1977 року став лауреатом Нобелівської премії з фізіології та медицини (www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/guillemin-facts). Таким чином було окреслено функціонування повної осі “гіпоталамус–гіпофіз–наднирники” (рис. 2), активування якої під дією стресорів веде до викидання кортикостероїдів і катехоламінів, що власне зумовлює прояви стресової реакції, описаної Гансом Сельє [Guillemin R., 2011].

Докторант Роже Гіймена Віллі Вейл (Willie Vale) та його наукова група у 1981 році визначили послідовність амінокислот поліпептидного ланцюга CRF, виділивши цю сполуку з гіпоталамусу вівці (Vale W., 1981); згодом, у 1993 році були ідентифіковані CRF₁-рецептори, а в 1995 році – CRF₂-рецептори [Vale W., 1997; Vale T., Vale W., 2004]. Французько-американський дослідник, лідер-експерт у галузі експериментальної гастроентерології та нейробіології, професор Каліфорнійського університету Лос-Анджелеса (University of California, Los Angeles), докторант Ганса Сельє (1974) Івет Таше (Yvette Tache) та її наукова група продовжили дослідження CRF-сигнальних шляхів, їх значення для виникнення стрес-асоційованих розладів моторики шлунково-кишкового тракту та вісцерального болю і довели, що застосування блокаторів CRF₁- та CRF₂-рецепторів дає виразний антистресовий ефект [Martínez V. et al., 1997; Taché Y., 2001; Martínez V., Taché Y., 2006; Taché Y., Bonaz B., 2007; Taché Y., 2014; Taché Y., 2015]. Згодом було з'ясовано важливу роль стресу в активуванні автономної нервової системи включно з ентеральною, своєрідним “третім мозком” черевної порожнини, що об'єднано терміном “brain-gut axis”, та ключове значення численних нейропептидів, а саме тиреотропін-релізінг-гормону, адренормедуліну, пептиду YY, речовини P, греліну, лептину, ендогенних опіоїдів, ангіотензину II, орексину-A у цито- та органопротекції [Hernandez D., 1986; Andrews Z., Abizaid A., 2015].

Ганс Сельє застосував результати своїх досліджень у клінічній практиці, на підставі чого першим у світі опублікував у журналі “The Lancet” у 1943 році відомості про стрес-асоційовані ерозивно-виразкові зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, ускладнені шлунково-кишковими кровотечами, у пацієнтів лондонських госпіталів, які отримали поранення під час бомбардувань міста під час Другої Світової Війни [Selye H., 1943]. Так, попередні десятилітні дослідження різних експериментальних моделей

на тваринах отримали підтвердження і клінічне обґрунтування як тепер широко відомий “посттравматичний синдром” та інші коморбідні стани, що можуть реалізовуватись у популяції за екстремальних умов, наприклад, під час війни, за індустриальних катастроф тощо [Helzer J. et al., 1987; Schelling G. et al., 1998; Pitman R. et al., 2012; Galor A. et al., 2012; Bartoli F. et al., 2013; Hall K. et al., 2015].

У численних публікаціях Ганс Сельє зауважував, що дослідники часто вживають термін “стрес” (“холодовий стрес”, “ефірний стрес”) для позначення впливу лише одного стресора, а це неправильно, оскільки при цьому неможливо віддиференціювати зміни, викликані специфічними подразниками, наприклад, холодом або гіпертермією, від неспецифічних нейрогуморальних наслідків впливу стресорів. Саме тому, наголошував Сельє, біологічним стресом слід вважати реакцію організму на вплив двох і більше стресових факторів різної природи – фізичних, хімічних, біологічних, соціальних тощо, які діють одночасно. Таке визначення перевірене часом. Поширеними та всесвітньовідомими експериментальними моделями біологічного стресу є моделі водно-імобілізаційного стресу [Takagi K. et al., 1964; Bonaz B., Taché Y., 1994], а також соціального стресу з імобілізацією тварин та щоденною зміною їх групування [Koolhaas J. et al., 1995; Blanchard R. et al., 2001].

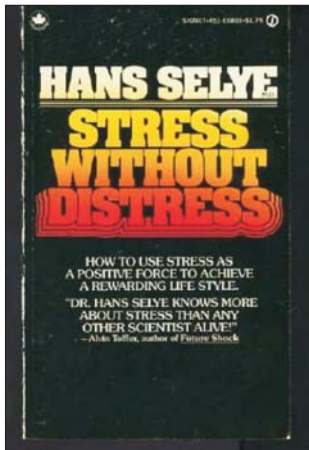


Рис. 3. Обкладинка книжки Ганса Сельє “Stress without distress” – “Стрес без дистресу”, 1974 р.

Вивчаючи природу біологічного стресу вже не один десяток років, Ганс Сельє починав розуміти, що, незважаючи на стереотипні нейрогуморальні ефекти, не всі стресові реакції є однаковими, і зумовлено це відмінностями людей у темпераменті, детермінованому генотипом. Науковець зазначав, що кора великих півкуль головного мозку здатна розрізняти секрецію АКТГ та кортикостероїдів під впливом суб’єктивно приємного, хорошого або тривожного, негативного фактора. Стресові реакції Сельє класифікував на “еустрес” (термін походить від слова “ейфорія” і означає хороший стрес, за прикладом автора, подібний до викликаного насолодою поцілунку з коханою людиною) і “дистрес” (негативний стрес, спричинений

неприємною подією). Свою теорію про різновиди стресу Сельє виклав у книгах “Стрес життя” (1956) і “Стрес без дистресу” (1974) (рис. 3), що були опубліковані [Selye H., 1956; Selye H., 1974]. Він, зокрема, стверджує, що для нормальної роботи психіки на один дистрес людині слід пережити 3-6 еустресів. Також відомою цитатою Ганса є вислів “Стрес – це сіль життя”, що означає, що з якими труднощами не зіштовхувався б організм, з ними можна впоратися двома типами реакцій: активною, або боротьби, чи пасивною, або втечі від труднощів [Selye H., 1973; Selye H., 1975; Selye H., 1976; Selye H., 1980; Selye H., 1982; Chrousos G., 1998]. Сельє не вважав стрес шкідливим, а трактував його як реакцію, що допомагає організму вижити. Ще однією відомою цитатою з його книги “Стрес без дистресу” є вираз: “Не стрес руйнує нас, а наше сприйняття його” [Selye H., 1974]. Це означає, що свідомою людиною здатна за допомогою волі трансформувати дистрес в еустрес.

Наполегливість у виконанні досліджень та ентузіазм Ганса Сельє можна описати його науковим кредо: “Гіпотези не можуть бути коректними, лише факти”. Інтенсивну щоденну десятигодинну роботу він урівноважував раціональним відпочинком з обов’язковою фізичною активністю (рис. 4), здоровим харчуванням, ефективним розподілом часу та перебуванням на сонці, що забезпечувало виняткову працездатність [Szabo S. et al., 2012]. Наукова спадщина автора концепції біологічного стресу – це понад 1500 оригінальних публікацій і 32 монографії [University of Montreal Blue Book., 1970].

Останні наукові дослідження Раджendra Морі та його співробітників



Рис. 4. Рецепт уникнення стресу від професора Сельє: улюблена і цікава робота, позитивний настрій, ефективний розподіл часу, достатня фізична активність, а також насолода і задоволення від життя. Ганс Сельє повертається додому після прогулянки на велосипеді. *Монреаль, 1971 р.*

підтверджують важливу роль префронтальної кори, гіпокампу та мигдалеподібного тіла у формуванні стрес-відповіді, які, як відомо, є центральною функціональною системою, що забезпечує креативність, інтелект та емоційну поведінку [Shin L. et al., 2006; Arnsten A., 2009; Morey R. et al., 2016]. Пусковою ланкою активування цієї системи під час дистресу можуть стати важкі життєві обставини. Це підтверджують приклади з життя багатьох відомих людей. Так, важка хвороба, фінансові борги (біологічний і соціальний стрес) послужили підґрунтям для написання В.А.Моцартом всесвітньовідомого реквієму “*Lacrimosa*”. Ще один приклад: на генеральній репетиції балету “*Гаяне*” композитор Арам Хачатурян отримав шквал неочікуваної критики від директора театру, в якому мала відбутись прем’єра вистави, і за наступну останню ніч перед прем’єрою (психоемоційний стрес і дефіцит часу) створив геніальний, тепер широко знаний музичний твір “*Танець з шаблями*”.

Проте за умов хронічної дії стресових чинників, згідно з концепцією Шандора Шабо (Sandor Szabo) 2014 року, професора Каліфорнійського університету Ірвайну (University of California Irvine), докторанта Ганса Сельє (1973), існує період, який можна трактувати як “транстрес”, стан, що формується під впливом епігенетичних чинників: нездоровий спосіб життя, нерациональне харчування, порушення соціальних контактів, наприклад, міграція тощо [Szabo S., 2016]. Саме вони є потенційними тригерами дисфункцій автономного регулювання, що спричиняють комплексні розлади системи реалізації стрес-реакцій, і патогенетичною ланкою численних соматичних захворювань: синдрому хронічної втоми [Newton J. et al., 2007], ревматоїдного артрити [Koorman F. et al., 2015; Bonaz B., 2016], ожиріння [Baum P. et al., 2013], артеріальної гіпертензії [Masson G., Michelini L., 2015]; неврологічних патологій [Haley R. et al., 2013; Asahina M. et al., 2013], а також нейродегенеративних процесів [Femminella G. et al., 2014]. “Кожен стрес залишає на людині незмінний рубець, – писав Ганс Сельє, – і організм платить за пережиття стресової ситуації, стаючи трохи старішим”.

Дослідження впливу біологічного стресу на функціонування органів ендокринної системи стають дуже популярними. Однак дотепер маловідомою залишається робота Ганса Сельє, опублікована в журналі “*Nature*” 1949 року, у якій викладено результати дослідження впливу стресу на буру жирову тканину, що, згідно з новітніми даними, є важливою ланкою контролю енергетичного обміну і функціонує упродовж цілого життя організму.

Учений стверджував: бура жирова тканина виконує функції ендокринного органа і зазнає макро- та мікроскопічних патоморфологічних змін під дією стресорів будь-якої природи, що полягають у втраті бурими адипоцитами суданофільних ліпідних гранул, подібно до реакції епінефроцитів на біологічний стрес, появи набряку та гіперемії, а також забезпечує активування ретикуло-ендотеліальної системи, наслідком чого є посилення фагоцитозу в організмі [Selye H., Timiras P.S., 1949]. Новітні дослідження показали, що адипокіни бурої та білої жирової тканини відіграють важливу роль у балансі про- і протизапальних реакцій, формуванні ектопічного жиру, спричиняючи численні метаболічні порушення, наприклад, цукровий діабет II типу, ожиріння, неалкогольну жирову хворобу печінки тощо. Секреція адипокінів у постнатальному періоді визначається пренатальним програмуванням, на що безпосередньо впливає спосіб життя матерів під час вагітності (стресові впливи, характер харчування, фізична активність тощо) [Karoor A. et al., 2006; Vezpalko L. et al., 2015].

Сучасні експериментальні дослідження на субклітинному рівні показали, що вплив стресорів, зумовлюючи пошкодження тканин різної локалізації, здатний трансформувати зрілі соматичні клітини (паранефральний епітелій, клітини проксимальних звивистих каналців нефрона, епітелій трахеї, шлунка) в стовбурові плюрипотентні, ембріональні, цей процес отримав назву “дедиференціація” [Obokata H. et al., 2014]. Такі спостереження розширюють уявлення про регенераторний потенціал організму та відкривають нові горизонти для лікування та профілактики багатьох хвороб.

В організмі людини функціонує низка фізіологічних антистресових механізмів, важливим серед яких є система L-триптофан-серотонін-мелатонін, що, крім того, є ключовим регулятором циркадіанних ритмів. Її основні “гравці” – серотонін і мелатонін центрального і периферійного походження володіють плейотропною протизапальною та антиоксидантною діями, а також потужним регульовальним впливом на секреторну, моторну і сенсорну функції травної системи [Jaworek J. et al., 2005; Konturek S. et al., 2006; Hrytsevych N. et al., 2013]. При підготовці пацієнтів до хірургічних маніпуляцій слід враховувати, що під впливом стресових чинників циркадна ритміка секреції серотоніну пінеалоцитами епіфіза істотно знижується [Мокрук О., Данылюк О., 2014]. Такі відомості дають змогу розробляти фізіологічно обґрунтовані антистресові способи і засоби, наприклад, застосування одинарного впливу L-триптофану як донора синтезу серотоніну

або в поєднанні з донорами синтезу гідроген сульфід (H_2S), потужного судинорозширювального газотрансмітера, чи використання мелатоніну [Zayachkivska O. et al., 2014; Zayachkivska O. et al., 2016]. Послідовник досліджень Івет Таше, керівник університетської гепато-гастроентерологічної клініки Гренобля (University Clinic of Hepato-Gastroenterology, University Grenoble Alpes) професор Бруно Бонаж (Bruno Bonaz) провів клінічні дослідження пейсмейкерного активування природного ваготропного впливу, що дає змогу нівелювати автономну дисритмію та прояви стрес-асоційованих гастроентерологічних захворювань і може стати основою інновативного лікування синдрому подразненої кишки, оскільки такий спосіб володіє потужною протизапальною дією [Bonaz B., 2016; Bonaz B. et al., 2016; Sinner V. et al., 2016]. Аналогічно може діяти інтервальне аеробне тренування [Masson G. et al., 2015].

Представлений огляд літератури лише узагальнено окреслює основні етапи розвитку вчення про стрес*, що тепер інтенсивно вивчається як предмет мультидисциплінарних досліджень. Нові виклики 21-го століття та сучасні соціально-економічні умови, застосування здобутків молекулярної біології й наномедицини, смарт-технології щодо 24-годинного щодобового моніторингу стану здоров'я за допомогою біосенсорів і мобільних засобів з можливістю отримання дискретних та інтегративних результатів створюють умови для розробки новітніх фізіологічно обґрунтованих антистресових заходів персоналізованої медицини майбутнього [Zayachkivska O. et al., 2015; Leonard A., 2015]. Така еволюція знань про особливості стрес-реакцій за сучасних умов дає підстави стверджувати, що теорія Ганса Сельє витримала перевірку часом. І хоча кількаразове номінування автора концепції біологічного стресу на Нобелівську премію (1949-1953) було безуспішним, медична наукова спільнота заслужено вважає вченого «Енштейном біомедичних досліджень», постаттю світового масштабу, який зумовив значний науковий прогрес.

* Інформація зібрана за пошуковою наукометричною системою Google Scholar, а також за матеріалами міжнародних наукових конференцій у форматі літніх шкіл для студентів-медиків – “Stress: Comprehensive and authentic summer school”, що відбувалися в Університеті Загреба (University of Zagreb) 2014 року, Інституті нейрофізіології Гренобля (The Grenoble Institute of Neuroscience) 2015 року та Осієцькому університеті імені Йосипа Юрая Штросмаєра (The Josip Juraj Strossmayer University of Osijek) 2016 року.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Andrews Z, Abizaid A. Neuroendocrine mechanisms that connect feeding behavior and stress. *Frontiers Media SA*; 2015 Jun 9. Andrews Z, Abizaid A. Neuroendocrine mechanisms that connect feeding behavior and stress. *Frontiers Media SA*; 2015 Jun 9.
2. Arnsten A. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009 Jun 1;10(6):410-22.
3. Asahina M., Vichayanrat E, Low DA, Iodice V, Mathias CJ. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013 Jun 1;84(6):674-80.
4. Bale T., Vale W. CRF and CRF receptor: Role in stressresponsivity and other behaviors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:525-57.
5. Bartoli F., Carrà G, Crocamo C, Carretta D, Clerici M. Metabolic syndrome in people suffering from posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2013 Oct 1; 11(5):301-8.
6. Baum P., Petroff D, Classen J, Kiess W, Blüher S. Dysfunction of autonomic nervous system in childhood obesity: a cross-sectional study. *PloS one*. 2013 Jan 24;8(1):e54546.
7. Bezpalko L., Gavriluk O, Zayachkivska O. Inflammatory response in visceral fat tissue and liver is prenatally programmed: experimental research. *J Physiol. Pharmacol*. 2015 Feb 1;66(66):57-64.
8. Blanchard R., McKittrick CR, Blanchard DC. Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. *Physiology & Behavior*. 2001 Jun 30;73(3):261-71.
9. Bonaz B. Autonomic Dysfunction: A predictive factor of risk to develop rheumatoid arthritis. *BioMedicine*. 2016 Apr 30;6:20-1.
10. Bonaz B. Stress and the Gastrointestinal System. In *Neuro-Immuno-Gastroenterology 2016* (pp. 123-156). Springer International Publishing.
11. Bonaz B., Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *The Journal of Physiology*. 2016 Apr 1.
12. Bonaz B., Taché Y. Water-avoidance stress-induced c-fos expression in the rat brain and stimulation of fecal output: role of corticotropin-releasing factor. *Brain research*. 1994 Mar 28;641(1):21-8.
13. Brazeau P., Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973 Jan 5;179 (4068):77-95.
14. Cannon W. The adrenal medulla. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 1940 Jan; 16(1):3.
15. Chrousos G. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response: the 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998 Jun 1;851(1):311-35.
16. Clarke E., Selye H. 1943. Further studies concerning the overt and masked actions of steroids. *Am. J. "Physiology"* 139:99.
17. Femminella G., Rengo G, Komici K, Iacotucci P, Petraglia L, Pagano G, de Lucia C, Canonico V, Bonaduce D, Leosco D, Ferrara N. Autonomic dysfunction in Alzheimer's

- disease: tools for assessment and review of the literature. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014 Jan 1;42(2):369-77.
18. Galor A., Feuer W, Lee DJ, Florez H, Faler AL, Zann KL, Perez VL. Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome: a study utilizing the national United States Veterans Affairs administrative database. *American journal of ophthalmology*. 2012 Aug 31;154(2):340-6.
 19. Guillemin R. Neuroendocrinology: a short historical review. *Ann N Y AcadSci* 2011;1220:1-5.
 20. Guillemin R., Rosenberg B. Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: a study with combined tissue cultures. *Endocrinology*. 1955 Nov;57(5):599-607.
 21. Haley R., Charuvastra E, Shell WE, Buhner DM, Marshall WW, Biggs MM, Hopkins SC, Wolfe GI, Vernino S. Cholinergic autonomic dysfunction in veterans with Gulf War illness: confirmation in a population-based sample. *JAMA Neurology*. 2013 Feb 1;70(2):191-200.
 22. Hall K., Hoerster KD, Yancy WS. Post-traumatic stress disorder, physical activity, and eating behaviors. *Epidemiologic reviews*. 2015 Jan 1; 37(1):103-15.
 23. Helzer J., Robins L., McEvoy L. Post-traumatic stress disorder in the general population. *New England Journal of Medicine*. 1987 Dec 24;317(26):1630-4.
 24. Hernandez D. Neuroendocrine mechanisms of stress ulceration: Focus on thyrotropin-releasing hormone (TRH). *Life sciences*. 1986 Jul 28; 39(4):279-96.
 25. Hrytsevyh N., Zayachkivska O, Yaschenko A. Effect of L-tryptophan on cytoprotection against long term postprandial hyperglycemia-induced esophageal damage in rats. *The FASEB Journal*. 2013 Apr 1;27 (1_Meeting Abstracts):1169-2.
 26. Jaworek J., Brzozowski T, Konturek SJ. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas. *Journal of pineal research*. 2005 Mar 1;38(2):73-83.
 27. Kapoor A., Dunn E, Kostaki A, Andrews MH, Matthews SG. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *The Journal of Physiology*. 2006Apr; 572(1):31-44.
 28. Konturek S., Konturek PC, Brzozowski T. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2006 Nov 1;57:51.
 29. Koolhaas J., Meerlo P, De Boer SF, Strubbe JH, Bohus B. Social stress in rats: an animal model of depression? *ActaNeuropsychiatrica*. 1995 Jun 1;7(02):27-9.
 30. Koopman F., Tang MW, Vermeij J, de Hair MJ, Choi IY, Vervoordeldonk MJ, Gerlag DM, Karemaker JM, Tak PP. A7.8Autonomic dysfunction in the preclinical phase of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015 Mar 1;74(Suppl 1):A77-8.
 31. Leonard A. Silicon Valley will see you now. *San Francisco Magazine*. Dec 22, 2015. <http://www.modernluxury.com/san-francisco/story/silicon-valley-will-see-you-now>
 32. Martínez V., Rivier J, Wang L, Taché Y. Central injection of a new corticotropin-releasing factor (CRF) antagonist, astressin, blocks CRF-and stress-related alterations of gastric and colonic motor function. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997 Feb 1;280(2):754-60.
 33. Martinez V., Taché Y. CRF1 receptors as a therapeutic target for irritable bowel syndrome. *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12, 4071-4088.
 34. Masson G., Michelini L. Autonomic dysfunction, sympathetic hyperactivity and the

- development of end-organ damage in hypertension: Multiple benefits of exercise training. *Heart Res Open J.* 2015;2(2):60-9.
35. Masson G., Nair AR, Soares PP, Michelini LC, Francis J. Aerobic training normalizes autonomic dysfunction, HMGB1 content, microglia activation and inflammation in hypothalamic paraventricular nucleus of SHR. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2015 Oct 1;309(7):H1115-22.
 36. Mokryk O., Danylyak O. Stress-related changes in serotonin circadian secretion during stress. *Stress: Comprehensive & Authentic Summer School (July 21-25, 2014):* 51.
 37. Morey R., Haswell CC, Hooper SR, De Bellis MD. Amygdala, hippocampus, and ventral medial prefrontal cortex volumes differ in maltreated youth with and without chronic posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2016 Feb 1;41(3):791-801.
 38. Newton J., Okonkwo O, Sutcliffe K, Seth A, Shin J, Jones DE. Symptoms of autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Qjm.* 2007 Aug 1;100(8):519-26.
 39. Obokata H., Wakayama T, Sasai Y, Kojima K, Vacanti MP, Niwa H, Yamato M, Vacanti CA. Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency. *Nature.* 2014 Jan 30;505(7485):641-7.
 40. Pitman R., Rasmusson A, Koenen K, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, Milad MR, Liberzon I. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience.* 2012 Nov 1;13(11):769-87.
 41. Schelling G., Stoll C, Haller M, Briegel J, Manert W, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Polasek J, Meier M, Preuss U. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine.* 1998 Apr 1;26 (4):651-9.
 42. Selye H. 1936. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138(3479, July 4):32.
 43. Selye H. 1950. The physiology and pathology of exposure to stress. A treatise based on the concepts of the general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation. Montreal: ACTA, Inc., Medical Publishers (Doctoral dissertation).
 44. Selye H. 1956. The stress of life. New York: McGraw-Hill Book Co.
 45. Selye H. 1974. Stress without distress. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Co.
 46. Selye H. 1976. Stress in health and disease. Butterworth's, Inc. Boston, MA.
 47. Selye H. Confusion and controversy in the stress field. *Journal of human stress.* 1975 Jun 1;1(2):37-44.
 48. Selye H. History and present status of the stress concept. *Handbook of stress.* 1982:7-17.
 49. Selye H. Perforated peptic ulcer during air-raid. *Lancet* 1943; 20:252.
 50. Selye H. Relation of the adrenal cortex to arthritis. *The Lancet.* 1946 Jun 22;247(6408):942.
 51. Selye H. Selye's guide to stress research. Van Nostrand Reinhold; 1980.
 52. Selye H. The Evolution of the Stress Concept: The originator of the concept traces its development from the discovery in 1936 of the alarm reaction to modern therapeutic applications of syntoxic and catatoxic hormones. *American scientist.* 1973 Nov 1;61(6):692-9.
 53. Selye H., Timiras P.S. 1949. Participation of 'Brown Fat' Tissue in Alarm Reaction. *Nature* 4174(October 29):745-746.

54. Shin L., Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006 Jul 1;1071(1):67-79.
55. Sinniger V., Pellissier S, Hoffmann D, Mathieu N, Trocmé C, Vercueil L, Clarençon D, Bonaz BL. Mo1787 Electrical vagus nerve stimulation as an innovative treatment in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2016 Apr 1;150(4):S776.
56. Szabo S. Stress is 80 years old: distress vs. eustress. *Summer school on stress* (June 13-17, 2016): 40.
57. Szabo S., Tache Y, Somogyi A. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief "letter" to the editor of *Nature*. *Stress*. 2012 Sep 1; 15(5):472-8.
58. Taché Y. Corticotrophin-releasing factor 1 activation in the central amygdala and visceral hyperalgesia. *Neurogastroenterology & Motility*. 2015 Jan 1;27(1):1-6.
59. Tache Y. Hans Selye and the stress response: from «the first mediator» to the identification of the hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Ideggyogyaszati Szemle*. 2014 Mar;67(3-4):95-8.
60. Taché Y., Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *J Clin Invest* 2007;117:33-40.
61. Taché Y., Martinez V, Million M, Wang L. III. Stress-related alterations of gut motor function: role of brain corticotropin-releasing factor receptors. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2001 Feb 1;280(2):G173-7.
62. Takagi K., Ksuya Y., Watanabe K. Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats. *Chemical and pharmaceutical bulletin*. 1964;12(4):465-72.
63. University of Montreal Blue Book. Institute of Experimental Medicine and Surgery 1970.
64. Vale W., Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and b-endorphin. *Science* 1981;213:1394-7.
65. Vale W., Vaughan J, Perrin M. Corticotropin-releasing factor (CRF) family of ligands and their receptors. *The Endocrinologist* 1997;7:S3-S9.
66. www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/guillemin-facts.
67. www.nobelprize.org/nomination/archive/show_people.php?id=8395.
68. Zayachkivska O., Bula N, Pavlovsky Y, Gavriluk E, Wallace J. H2S-releasing aspirin exerts protective effect in esophageal and gastric mucosal stress-associated injury. *The FASEB Journal*. 2016 Apr 1;30(1 Supplement):1271.
69. Zayachkivska O., Havryluk O, Hrycevyh N, Bula N, Grushka O, Wallace JL. Cytoprotective effects of hydrogen sulfide in novel rat models of non-erosive esophagitis. *PLoS one*. 2014 Oct 21;9(10):e110688.
70. Zayachkivska O., N. Dorosh, M. Zvir, A. Kozakova, M. Plyatsko, O. Dorosh, I. Yermakova. Detection of early risk factors of stress in students using «SMART LION» M-health technology *Medicine - Proceedings Of The Shevchenko Scientific Society*; 27 139-149.

Стаття надійшла 16. 05. 2016 р.
Після доопрацювання 20. 06. 2016 р.
Прийнята до друку 20. 07. 2016 р.