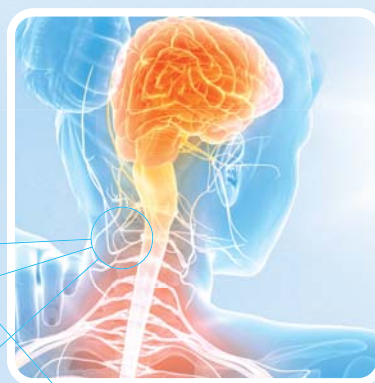


МОНОГРАФИЯ ПО БИОРЕГУЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ

# Стресс и аллостатическая нагрузка



# Введение

Стрессовую перегрузку, которая также называется избыточной аллостатической нагрузкой, давно включают в этиологию и патофизиологию нарушений физического и психического здоровья, которые представляют большую угрозу общественному здравоохранению.<sup>1</sup> Несмотря на широко распространенное признание таких корреляций, медицинская наука в течение десятилетий пытается понять взаимосвязь между аллостатической нагрузкой и болезнью.<sup>2</sup>

Цель данной брошюры – предоставить врачам обновленную информацию о стрессе и аллостатической нагрузке, особенно в отношении:

- Физиологии и патофизиологии
- Последствий аллостатической нагрузки
- Потенциальных проблем в общепринятом фармакологическом лечении
- Использования гомотоксикологии как биорегуляционного метода лечения
- Применения комплексных препаратов с биорегуляторными свойствами в качестве части этого подхода:
  - Валерианахель, Нервохель и Церебрум композитум Н

## Для понимания патофизиологии используется биорегуляторный подход:<sup>3-6,36</sup>

- Организм человека состоит из множества биологических сетей, связанных между собой.
- Каждая сеть является саморегулирующейся:  
В совокупности сети поддерживают гомеостаз в постоянно изменяющейся среде.
- Болезнь может возникнуть, когда сети нарушаются и теряют способность к ауторегуляции.
- Сниженная способность к ауторегуляции может привести к появлению и/или развитию заболевания.

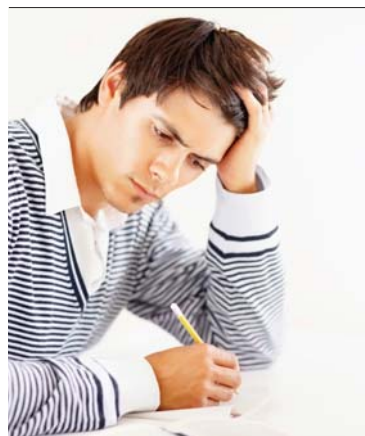
Понимание того, что организм человека состоит из множества сетей, которые все вместе контролируют ауторегуляцию, лежит в основе биорегуляторного терапевтического подхода, нацеленного на улучшение способности пациента к ауторегуляции путем воздействия на разрегулированные сети.<sup>7,8</sup>

Комплексные лекарственные средства показаны для воздействия на нарушенную регуляцию сетей.<sup>9-11</sup>

## Основные вопросы при применении биорегуляционной терапии в клинической практике:

- Какие сети с наибольшей вероятностью нарушены у конкретного пациента?
- Как можно восстановить или оптимизировать регуляцию в пораженных сетях?

# Типичный пациент



### Стресс / тревожность перед экзаменом

- Студент, 21 год.
- Готовится к экзамену в течение нескольких недель.
- Ощущает выраженное нервное напряжение и чувствует себя разбитым, так как экзамен приближается, а он не способен сосредоточиться, несмотря на то, что прилагает большие усилия в попытке выучить материал.
- Также нарушен сон, в результате чего в течение дня пациент ощущает себя раздраженным.

#### Рекомендация:

Валерианахель



### Депрессия, связанная с менопаузой

- Учительница, 51 год.
- Менопауза и жалобы на плохое настроение в течение последних 5 месяцев, несмотря на видимое благополучие в личной жизни.
- Перенесенный в прошлом стресс, включая развод 5 лет назад и уход из дома старшей дочери год назад.

#### Рекомендация:

Нервохель



### Синдром выгорания

- Медсестра, 28 лет, работающая в ночную смену.
- Жалобы на постоянное ощущение усталости, сниженную концентрацию и общее ощущение тоски и отсутствия мотивации в течение последнего года, с момента смерти матери и сестры. Также она вынуждена работать в ночные смены из-за сокращений сотрудников.

#### Рекомендация:

Валерианахель, Нервохель, Церебрум композитум Н

# Стресс – нерешенная проблема современного здравоохранения

## Недостаточная информированность

- Стресс является постоянным фактором современной жизни, влияет на каждого человека во всех возрастных группах, расовых, половых и социоэкономических слоях общества. Для многих людей продолжительный или избыточный стресс, определяемый также как аллостатическая нагрузка, возникает настолько часто, что стал частью обычной жизни.<sup>12</sup>
- Аллостатическая нагрузка давно считается связанной с возникновением болезней, однако из-за сложной взаимосвязи очень редко рассматривается в качестве важного фактора риска развития заболевания.<sup>1,2,12-14</sup>

## Трудности диагностики<sup>15,26</sup>

- Вовлечены множественные стрессорные факторы, различные сети и медиаторы.
- Индивидуальные различия в отношении уязвимости и сопротивляемости стрессу.
- Множество показателей стресса, каждый из которых имеет свои ограничения, и которые необходимо использовать в комплексе.

## Традиционные фармакологические методы лечения обычно не дают результатов<sup>17,18</sup>

Обычно используемые лекарственные средства, такие как бета-блокаторы, транквилизаторы и антидепрессанты:

- Воздействуют в основном на симптомы, а не на причину.
- Имеют различные задокументированные проблемы с безопасностью, ограничения по длительности применения.
- Могут вызывать лекарственную зависимость.
- Могут негативно вмешиваться в ауторегуляцию, внося тем самым дополнительный вклад в развитие патологии.

Несмотря на распространенность и влияние стресса и избыточной аллостатической нагрузки, им не уделяется внимание, соизмеримое со значимостью проблемы.<sup>14</sup>

# Стресс и аллостатическая нагрузка

Головной мозг является ключевым органом в процессах, индуцированных стрессом.<sup>28,33</sup>

## Значение головного мозга:

- Оценивает нагрузку как стрессовую
- Управляет ответными реакциями на воздействие стрессовых факторов
- Определяет функциональные и структурные изменения в результате действия стрессовых факторов.

В головном мозге динамическая и пластическая нейронная сеть координирует, отслеживает и адаптирует ответы на стресс для соответствия нагрузке, создаваемой стрессогенными факторами.<sup>28,33</sup>

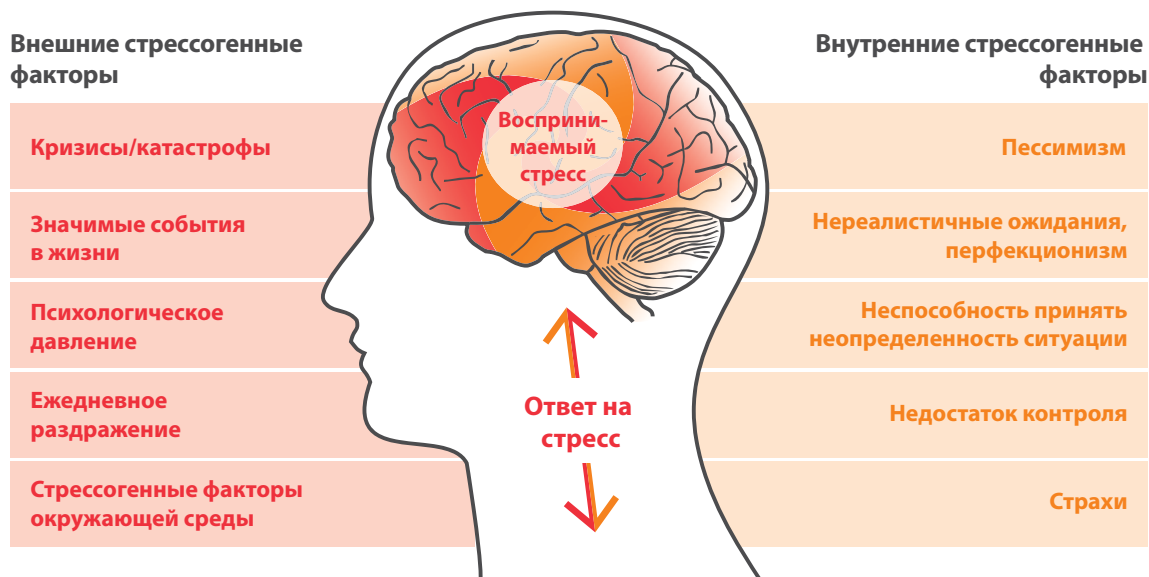
## Причины

Стресс определяется как процесс, в котором стрессогенные факторы приводят к перегрузке адаптивных возможностей организма с последующим скоординированным стрессовым ответом.<sup>12</sup>

Стресс и избыточная аллостатическая нагрузка вызываются стрессогенными факторами, которые человек воспринимает как воздействие, превышающее его адаптивные возможности и угрожающее благополучию. Стресс могут вызывать не только негативные (например, смерть близкого человека), но и позитивные (например, отпуск) стрессогенные факторы.<sup>12,20</sup>

Стрессогенные факторы – это биологические/физиологические факторы, факторы окружающей среды и/или психологические проблемы, которые вызывают скоординированный стрессовый ответ.<sup>19</sup>

Ниже представлены примеры различных стрессогенных факторов.<sup>20</sup>



Люди неодинаково реагируют на стресс, поскольку по-разному интерпретируют ситуации. Этот элемент восприятия указывает на то, что реакции человека на стресс отражают различия в биологической уязвимости (восприимчивости к стрессу) и сопротивляемости (способности справляться и адаптироваться к стрессу).<sup>21,22</sup>

### Биологическая уязвимость и сопротивляемость<sup>21,22,24</sup>

Биологическая уязвимость	Сопротивляемость
Генетика	Личностные особенности
Предшествующий жизненный опыт	Социальная поддержка и навыки преодоления
Алкоголь, наркотики, курение, малоподвижный образ жизни и неправильное питание	Здоровый образ жизни

Люди, находящиеся под действием стресса, имеют более высокую тенденцию к нездоровому образу жизни, такому как чрезмерное употребление алкоголя и наркотических препаратов, курение, малоподвижный образ жизни и нездоровое питание. Такой образ жизни может усиливать стрессовый ответ, внося вклад в порочный круг усиления симптомов стресса.<sup>19,23</sup>

В зависимости от биологической уязвимости и сопротивляемости разные люди по-разному воспринимают, «насколько велик» стресс.<sup>16</sup>

## Регулируемый ответ на стресс в здоровом состоянии

Широко распространенное использование термина «стресс» в массовой культуре сделало это слово очень неопределенным для описания способов, при помощи которых организм справляется со стрессом.<sup>2,12</sup> Определенная степень стресса является обычной частью ответа живого организма на неизбежные изменения в физической или психосоциальной среде.<sup>24</sup> Умеренный стресс мотивирует и улучшает работоспособность в условиях соответствующей стрессовой нагрузки.

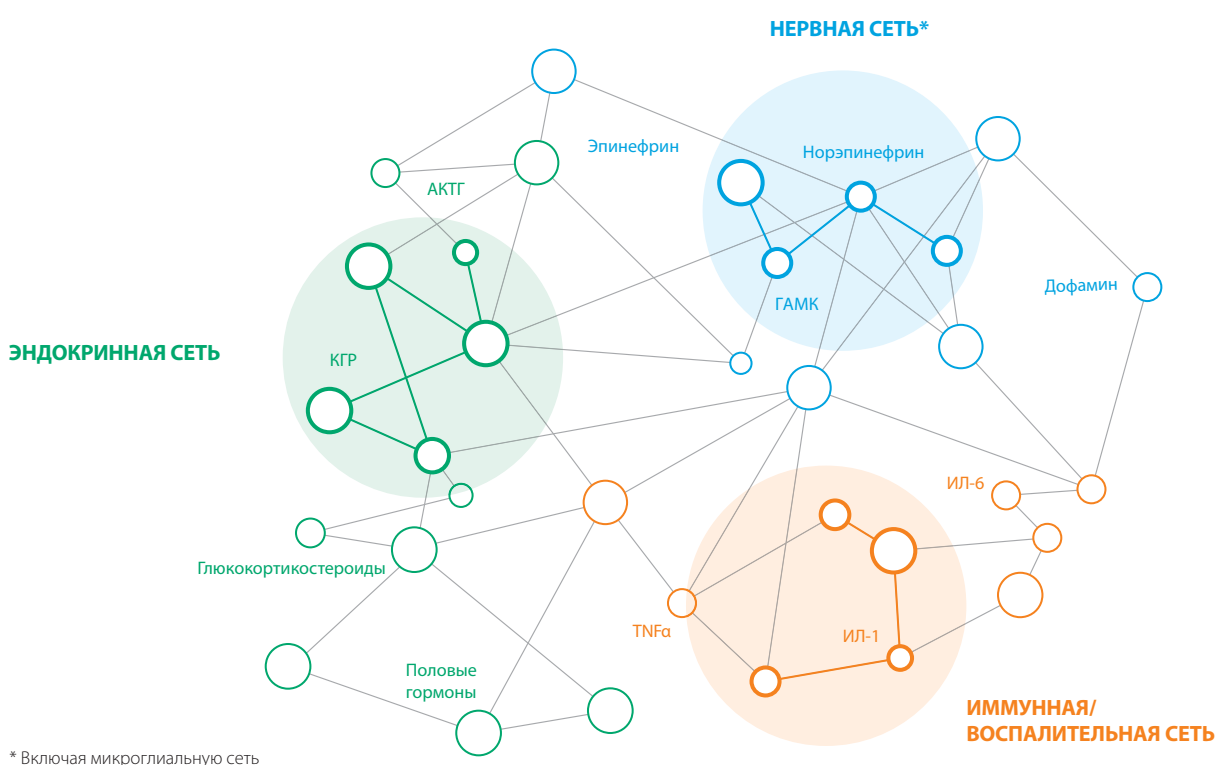
Поэтому стрессовый ответ сам по себе не приводит к нежелательным последствиям для здоровья и фактически защищает организм от опасных эффектов.<sup>25,26</sup> Он помогает человеку оставаться сосредоточенным, энергичным и бдительным (например, во время экзамена, презентации) и в экстренных ситуациях может спасти жизнь (например, избежать автомобильной аварии благодаря быстрому реагированию).<sup>28</sup>

Стрессовый ответ является рядом биологических и психологических ответов, которые обусловлены множеством биологических сетей и их медиаторов для поддержания динамической стабильности в условиях действия стрессорных факторов.<sup>23</sup>

Несмотря на то, что знания еще не полны, ученые все лучше понимают то, как возникает ответ организма на стресс:<sup>25,27,28</sup>

- Головной мозг обрабатывает информацию, связанную со стрессогенным фактором, и координирует биологические сети и их медиаторы, которые обуславливают стрессовый ответ.
- Характеристики сетей и медиаторов находятся в непрерывных колебаниях для компенсации изменений (нарушений сети), вызванных стрессогенными факторами. Они жестко регулируются путем постоянного взаимодействия друг с другом и головным мозгом через множество контуров обратной связи и биологические ритмы.

## Связанные со стрессом сети и их медиаторы<sup>27,28</sup>



- Сам мозг функционально и структурно изменяется, что является частью стрессового ответа.<sup>23,33</sup>
  - Предполагается, что эти изменения вызываются микроглиальной сетью. Изначально считалось, что эта сеть обеспечивает только функцию структурного каркаса, однако в настоящее время предполагается, что она критически важна для поддержания гомеостаза головного мозга, строения и функции нейронов.<sup>29-31,34</sup>

По-видимому, интерфейсом между мозгом и другими связанными со стрессом сетями может быть микроглиальная сеть.<sup>29-34</sup>

- Для обеспечения оптимального результата ответы должны быстро формироваться, поддерживаться в течение нужного периода времени и своевременно прекращаться.<sup>23,33</sup>

## Аллостаз, аллостатическая нагрузка и нарушенный ответ на стресс

Ключевым является вопрос о том, когда стресс становится нефизиологичным, приводящим к разрегулированию связанных со стрессом сетей, медиаторов и головного мозга, с дальнейшими последствиями для здоровья.

Понимание биологических, психологических и поведенческих процессов, используемых для контроля над стрессом, привели к новой концептуальной основе с терминами аллостаз и аллостатическая нагрузка, которые дифференцируют защитные и повреждающие последствия стрессового ответа.<sup>2,28</sup>

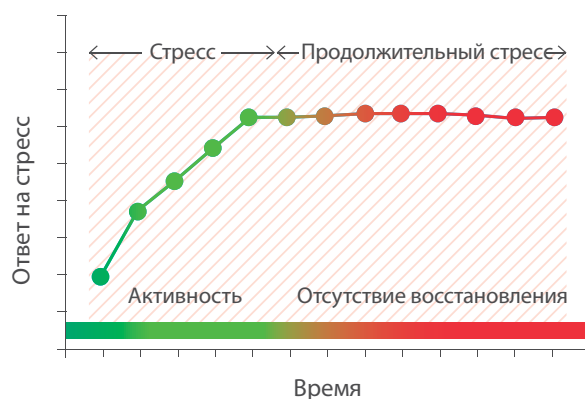
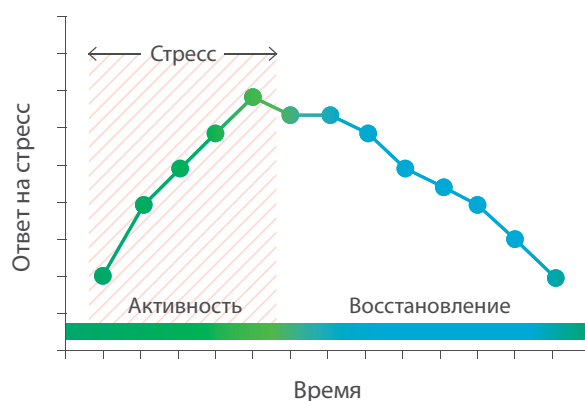
С физиологической точки зрения, каждый раз, когда активируется стрессовый ответ, должны происходить корректировки для адаптации к изменяющейся среде.<sup>32</sup> Аллостаз – это процесс, с использованием которого организм восстанавливает динамическую стабильность: это активация множества биологических сетей и их медиаторов, обусловленная естественными изменениями в приемлемом диапазоне изменчивости, т. е. непрерывное изменение заданных точек («стабильность поддерживается путем вариабельности»)<sup>2,32</sup>

При аллостазе стрессовый ответ возникает быстро, сохраняется в течение необходимого периода времени и завершается, обеспечивая регуляцию связанных со стрессом сетей, их медиаторов и головного мозга.<sup>23,28</sup>

Аллостаз жизненно важен для помощи человеческому организму в адаптации к изменяющейся среде, поэтому он может рассматриваться как процесс ауторегуляции.

Несмотря на то, что аллостатические процессы могут быть адаптивными в течение определенного ограниченного периода, при продолжительной или чрезмерной аллостатической нагрузке цена адаптации становится настолько высокой, что стрессовый ответ нарушается.<sup>2,28</sup> Это может привести к изменениям в связанных со стрессом сетях (стойким нарушениям сетей), их медиаторах и головном мозге, приводящим к патофизиологическим изменениям и повышенной восприимчивости к различным психическим и/или физическим нарушениям.<sup>2,23,27-29</sup>

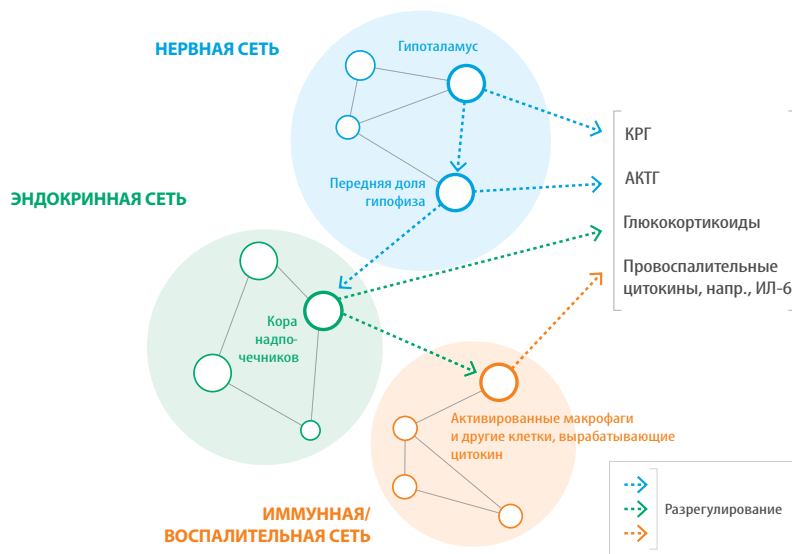
Аллостатическая нагрузка представляет собой совокупную оценку состояния пациента.



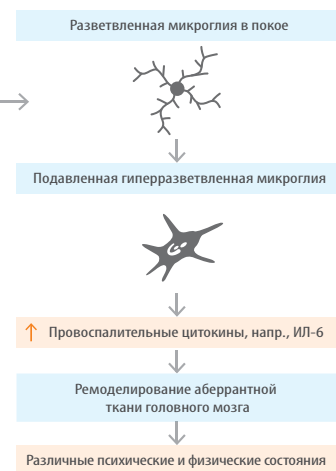
Как было отмечено ранее, сам мозг функционально и структурно изменяется в качестве части стрессового ответа. Предполагается, что эти изменения обусловлены микроглиальной сетью. Когда избыточная аллостатическая нагрузка вызывает среди прочего разрегулирование микроглиальной сети, в определенных отделах головного мозга может наблюдаться aberrantное структурное ремоделирование.<sup>28,31,33,34</sup>

## Патофизиологические процессы, лежащие в основе аллостатической нагрузки, и ее последствия.<sup>31</sup>

### Разрегулированные и связанные со стрессом сети и их медиаторы



### Нарушения регуляции нервной сети



Аллостатические процессы вовлечены в двустороннюю сигнальную связь между головным мозгом и различными системами организма. Следовательно, аллостази и аллостатическая нагрузка могут совместно влиять на уязвимость к психическим и физическим нарушениям здоровья, зависящим от головного мозга и связанным со стрессом.<sup>30</sup>

## Признаки аллостатической нагрузки

Наиболее опасной вещью в стрессе является то, насколько легко можно привыкнуть к нему и насколько легко стресс становится обычной частью жизни. Может быть незаметно, насколько сильно стресс влияет на человека и насколько велик ущерб, причиняемый разуму и телу.<sup>23</sup>

Стресс не всегда выглядит тяжелым.

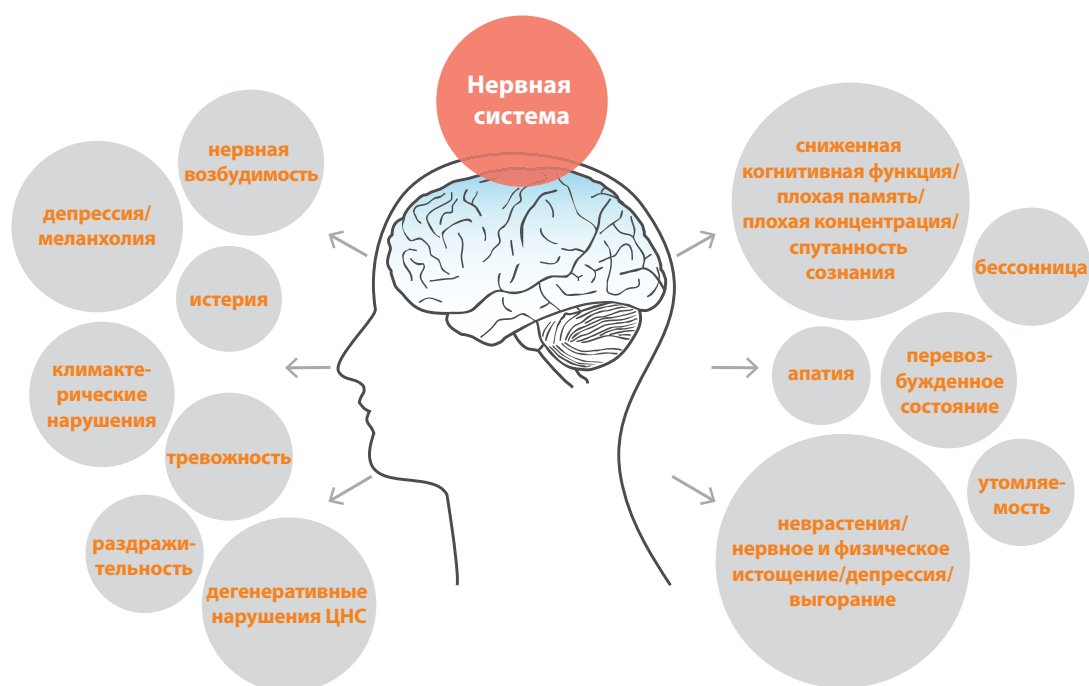
Поэтому важно распознать возникшие признаки аллостатической нагрузки. В таблице перечислены наиболее частые признаки и симптомы избыточной аллостатической нагрузки, также часто сопровождающие репродуктивное старение.<sup>1,12,23,25,28,29</sup>



<b>Физические</b>	Болевой синдром и головная боль, диарея и/или запор, тошнота, головокружение, боль в грудной клетке, учащенное сердцебиение, частые простуды и инфекции, усталость, снижение сексуальной активности
<b>Психические</b>	Проблемы с памятью, неспособность сконцентрироваться, негативное восприятие, тревожность, постоянное беспокойство
<b>Эмоциональные</b>	Переменчивость настроения, раздражительность, вспыльчивость, возбужденное состояние, неспособность расслабиться, ощущение одиночества и изоляции, депрессия и/или ощущение несчастья в целом
<b>Поведенческие</b>	Недоедание или переедание, недосыпание или слишком длительный сон, самоизоляция, алкогольная или наркотическая зависимость, курение, привычки, малоподвижный образ жизни и нездоровое питание

## Последствия избыточной аллостатической нагрузки

Избыточная аллостатическая нагрузка может приводить к серьезным проблемам со здоровьем. Она может нарушить практически любую систему организма.<sup>1,12,15,22,35</sup>



## Потенциальные проблемы в традиционном фармакологическом лечении

В настоящее время не существует лекарственных препаратов, показанных для лечения последствий стресса. Вместо этого врачи обычно назначают бета-блокаторы, транквилизаторы и антидепрессанты.<sup>17,46</sup> Эти препараты:

- В основном воздействуют на фенотипические последствия стойкого нарушения сетей (воздействие на симптомы), а не оптимизируют и не восстанавливают ауторегуляцию лежащих в их основе разрегулированных сетей (лечение основных причин).<sup>33,36,37</sup>
- Имеют различные проблемы с безопасностью, которые ограничивают их длительное применение.<sup>17,18</sup>
- Могут вызывать физиологическую и психологическую зависимость.<sup>17,18</sup>
- Могут вмешиваться в ауторегуляцию, внося тем самым еще больший вклад в развитие патологии; например, использование бензодиазепамина связано с повышенным риском болезни Альцгеймера.<sup>18</sup>

Эти лекарственные препараты рекомендуется использовать кратковременно, а врачи должны тщательно соотнести пользу и риск лечения, в частности, бензодиазепинами и родственными препаратами.<sup>17,18</sup>

Традиционные фармакологические возможности лечения обычно не дают желаемого результата.

## Использование гомотоксикологии как биорегуляционного метода лечения

Гомотоксикология предлагает врачу дополнительный инструмент для улучшения результатов лечения путем воздействия на ауторегуляцию и ее оптимизацию.<sup>36,37</sup>

Лекарственные препараты с биорегуляторными свойствами, такие как антигомтоксические препараты, являются многокомпонентными средствами, состоящими в основном из натуральных ингредиентов, нацеленными на нормализацию биорегуляторной активности в разрегулированных сетях, которые лежат в основе заболевания. Их задачей является восстановление или оптимизация естественной саморегулирующей способности пациента, т. е. возвращение пациента в оптимальное состояние для устранения болезни.<sup>36,37</sup>

- Человеческое тело состоит из множества сетей. Научные исследования и клинические эксперименты продемонстрировали, что комплексные лекарственные препараты могут быть более пригодны для воздействия на сети сложной структуры, чем монопрепараты.<sup>7-11</sup>
- Простые препараты не всегда могут обеспечить желаемое воздействие на весь организм, даже если они успешно подавляют или активируют специфичную цель. Одна из причин этого заключается в том, что человеческий организм может уменьшать эффективность препарата, задействуя компенсаторные пути.<sup>9,39,47</sup>
- Комплексные лекарственные препараты увеличивают количество фармакологически значимых целевых молекул.<sup>9,11,39</sup>
- Частичное подавление малого количества мишеней может быть более эффективным, чем полное подавление одной цели (оказывает более физиологичное действие).<sup>9,11,39</sup>

Использование комплексных лекарственных средств снижает вероятность побочных эффектов и токсичность.<sup>9,11,39</sup>

Лекарственные средства с биорегуляторными свойствами, такие как антигомтоксические препараты, воздействуют на множество мишеней одновременно и поэтому отличаются эффективностью и безопасностью, приводя к высоким результатам и хорошему самочувствию пациента. Их можно использовать в течение длительного периода времени и комбинировать с другими препаратами и методами лечения.

## Нефармакологическое лечение

Действие антигомотоксических препаратов потенциально можно усилить за счет:

- Изменения образа жизни, снижающего аллостатическую нагрузку:<sup>25,40</sup>
  - Снижение уязвимости: например, отказ от злоупотребления алкоголем, наркотиками, прекращение приема наркотических препаратов или курения, регулярная физическая нагрузка, здоровая диета, сон.
  - Увеличение сопротивляемости: например, сохранение положительного настроения и способность справляться с трудностями (например, когнитивная поведенческая терапия, самоосознание), обеспечение систем социальной поддержки (например, социальной группы, семьи, друзей).
- Устранения препятствий для ауторегуляции:<sup>6,36,37</sup>
  - Патогены, окружающая среда и пищевые токсины.
  - Восполнение жизненно важных кофакторов (в случае их дефицита), которые необходимы для ауторегуляции, таких как функциональное питание и другие ортомолекулярные и витаминные комплексы.

Ключом к нефармакологическому лечению является снижение стресса, ослабление факторов, которые могут стимулировать уязвимость, улучшение сопротивляемости и устранение препятствий к ауторегуляции.

## Валерианахель, Нервохель и Церебрум композитум Н

*Механизмы действия*

Знание об аллостатических процессах и роли пластичности головного мозга в адаптации и патофизиологии, обусловленной стрессом, открывает возможности для профилактики и лечения нарушений психического и физического здоровья.<sup>28</sup>

- Компоненты препаратов Валерианахель, Нервохель и Церебрум композитум Н предположительно оказывают комбинированное и синергическое действие на многие мишени в связанных со стрессом сетях, их медиаторы и головной мозг.<sup>6,41-45,48-53</sup>
- Благодаря регуляции связанных со стрессом нарушенных сетей и их медиаторов и ремоделированию aberrантной ткани головного мозга улучшается или восстанавливается способность организма пациента к ауторегуляции, что приводит к улучшению результатов лечения и нормализации самочувствия пациентов.
- При регуляции связанных со стрессом сетей, их медиаторов и ремоделировании aberrантной ткани головного мозга возможно купирование симптомов без блокирования защитной роли стрессового ответа.

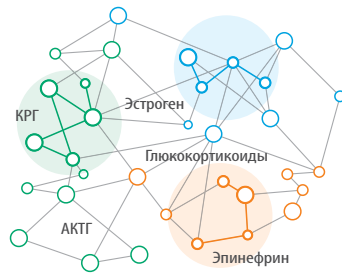
Валерианахель, Нервохель и Церебрум композитум Н являются препаратами с биорегуляторными свойствами, влияющими на аллостатические процессы и головной мозг.

**Биорегуляторное действие препаратов Валерианахель, Нервохель и Церебрум композитум Н на аллостатическую нагрузку и ее последствия для нервной системы**<sup>6,41-45,48-53</sup>

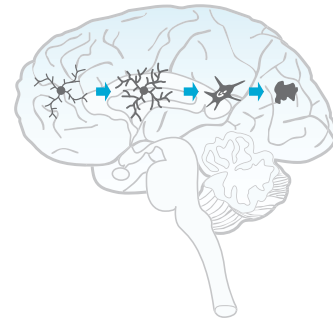
1. Продолжительный и/или чрезмерный стресс, вызывающий избыточную аллостатическую нагрузку



2. Нарушение регуляции связанных со стрессом сетей и их медиаторов



3. Нарушение регуляции микроглиальной сети и ее медиаторов вызывает ремоделирование aberrantной ткани головного мозга



Сниженная когнитивная функция	■ ■ ■	Нервное беспокойство	■
Сниженная концентрация внимания/ спутанность сознания/плохая память	■ ■ ■	Ускоренное снижение репродуктивной функции/старение	■ ■
Депрессия/меланхолия	■ или ■	Апатия	■ ■
Тревожность	■ или ■ ■	Дегенеративные нарушения ЦНС	■ ■ ■
Бессонница	■ или ■	Неврастения/нервное и физическое истощение/депрессия/выгорание	■ ■ ■
Раздражительность	■		
Перевозбуждение	■		

■ Валерианахель    ■ Нервохель    ■ Церебрум композитум Н



## Рекомендации по применению

Препараты Валерианакель, Нервохель и Церебрум композитум Н можно использовать как по отдельности, так и в сочетании, исходя из стрессового ответа у пациента (физиологические и психологические биомаркеры) и клинических проявлений (гиперреактивное, гипореактивное и/или декомпенсированное состояние).

## Лекарственные средства с биорегуляторными свойствами, используемые при стрессе и аллостатической нагрузке.

Общий адаптационный синдром (ОАС)					
	Стадия тревоги		Стадия сопротивления		Стадия истощения
<b>Клиническое состояние пациента</b>	<b>Гиперреактивное</b>	<b>Гиперреактивное декомпенсированное</b>	<b>Гипореактивное</b>	<b>Гипореактивное декомпенсированное</b>	<b>Полностью декомпенсированное</b>
<b>Примеры пациентов</b>	Студент на экзамене, находящийся в состоянии сильного стресса. Менеджер, выступающий с презентацией и находящийся в состоянии сильного стресса	Раздраженный бизнесмен со слабой гипертонией и незначительно повышенной массой тела, находящийся в состоянии стресса	Женщина в периоде менопаузы с депрессией. Подросток с разведенными родителями, находящийся в состоянии разрыва отношений со своей девушкой	Женщина в периоде менопаузы с метаболическим синдромом, депрессией, снижением когнитивной функции	Медсестра с синдромом выгорания, работающая в ночные смены
<b>Патофизиология</b>					
Разрегулированные связанные со стрессом сети и их медиаторы	Несколько	Много	Несколько - много	Много	Много, приводят к каскадному нарушению
Ремоделирование аберрантной ткани головного мозга	Нет	Умеренно	Слабо - умеренно	Умеренно - интенсивно	Интенсивно
<b>Клиническая оценка</b>					
Оценки воздействия психологических факторов и окружающей среды	Низкая	Средняя - высокая	Низкая - средняя	Высокая	Очень высокая
Показатели биологического стресса					
<i>Основные медиаторы</i>	↑	↑	↑	↑	↑
<i>Вторичные показатели</i>	нет	да	возможно	да	да
<i>Третичные показатели</i>	нет	возможно	нет	да	да
<b>Предлагаемый терапевтический подход</b>					
Лекарственные препараты с биорегуляторными свойствами	<b>Валерианакель</b>	<b>Валерианакель + Церебрум композитум Н</b>	<b>Нервохель</b>	<b>Нервохель + Церебрум композитум Н</b>	<b>Валерианакель + Нервохель + Церебрум композитум Н</b>

### Использование в сочетании с традиционными лекарственными препаратами

Если пациент применяет традиционные лекарственные средства, не рекомендованные в высоких дозах или для длительного применения, можно использовать препараты Валерианакель, Нервохель и/или Церебрум композитум Н в качестве дополнения к схеме лечения или для снижения дозировки назначенных ранее препаратов.

## Заключение

Ауторегуляция связанных со стрессом сетей, медиаторов и головного мозга является ключевым аспектом в лечении последствий избыточной аллостатической нагрузки.

### **Головной мозг является ключевым органом в стрессовых процессах.**<sup>28,33</sup>

- Головной мозг обрабатывает информацию, обусловленную стрессогенными факторами, и координирует связанные со стрессом сети и их медиаторы.
- Это позволяет давать ответ на стресс, соответствующий стрессогенным факторам, для поддержания динамического равновесия (аллостаза).

### **Продолжительный или сильный стресс, т.е. избыточная аллостатическая нагрузка, нарушает стрессовый ответ.**<sup>2</sup>

- Аллостатические процессы, вовлеченные в восстановление динамической стабильности, могут быть адаптивными в течение определенного ограниченного периода времени (аллостаза), однако при продолжительном или чрезмерном стрессе происходит нарушение адаптации (избыточная аллостатическая нагрузка).

### **Нарушение регуляции стрессового ответа вызывает стойкие нарушения сетей.**<sup>28,33</sup>

**Нарушения психического и физического здоровья могут возникать, когда в связанных со стрессом сетях возникают стойкие нарушения, и они больше не способны к ауторегуляции.**<sup>12,36</sup>

**Комплексные лекарственные препараты могут быть более показаны для воздействия на сложные сети, чем монопрепараты.**<sup>9-11</sup>

Валерианахель, Нервохель и Церебрум композитум Н могут назначаться при указанных состояниях:

#### **Эффективность:**

- Валерианахель, Нервохель и Церебрум композитум Н являются препаратами с биорегуляторными свойствами, которые предположительно оказывают комбинированное и синергическое действие на многие мишени в связанных со стрессом сетях, их медиаторы и ткань головного мозга.<sup>6,41-45,48-53</sup>
- Благодаря регуляции связанных со стрессом сетей, их медиаторов и ремоделированию aberrантной ткани головного мозга (т.е. воздействие на основную причину) улучшается или восстанавливается способность организма пациента к ауторегуляции, что приводит к улучшению результатов лечения и хорошему самочувствию пациента.
- При воздействии на основную причину возможно купирование симптомов без блокирования защитной роли стрессового ответа.

#### **Безопасность:**

- Валерианахель, Нервохель и Церебрум композитум Н применяются в течение нескольких десятилетий и используются врачами для лечения широкого диапазона связанных со стрессом расстройств.

# Библиография

- Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *JAMA*. 2007;298(14):1685–7.
- McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(2):108–24.
- Kitano H. Systems Biology: A Brief Overview. *Science*. 2002; 295(5560):1662–4.
- Barabási A-L, Oltvai ZN. Network biology: Understanding the cell's functional organization. *Nature Rev*. 2004;5:101–113.
- Vidal M, Cusick ME, Barabási AL. Interactome Networks and Human Disease. *Cell*. 2011;144:986–988.
- Biotherapeutic Index: A Medical Compendium for Health Care Professionals. 8th rev ed. Queenswood, Pretoria, South Africa: Briza Publications; 2012.
- Barabási A-L, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011;12(1):56–68.
- Zanzoni A, Soler-Lopez M, Aloy P. A network medicine approach to human disease. *FEBS Letters*. 2009;583(11):1759–1765.
- Lu J-J, Pan W, Hu Y-J, Wang Y-T. Multi-Target Drugs: The Trend of Drug Research and Development. *PLoS ONE*. 2012; 7(6): e40262.
- Zimmermann GR, Lehar J and Keith CT. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts. *Drug Discov Today*. 2007;12(1/2):34–42.
- Csermely P, Agoston V, Pongor S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends Pharmacol. Sci*. 2005;26(4):178–82.
- Salleh MR. LIFE EVENT, STRESS AND ILLNESS. *Malaysian J Med Sci*. 2008;15(4):9–18.
- Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull*. 2007;133(1):25–45.
- Graham, NHM. Psychological stress as a public health problem: how much do we know? *Community Health Studies*. 1988; 12:151–160.
- Juster R-P, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):2–16.
- Franklin TB, Saab BJ, Mansuy IM. Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. *Neuron*. 2012;67(5):747–61.
- Baldwin DS, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2014;1– 37.
- Billioti de Gage S, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014; 349:5205.
- Selye H. The Nature of Stress. International Center for Nutritional Research web site. <http://www.icnr.com/articles/the-nature-of-stress.html>. Accessed March 23, 2015.
- Mayo clinic staff. Stress management: Know your triggers. Mayo clinic web site. <http://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/stress-management/in-depth/stress-management/art-20044151?pg=2>. Published July, 2013. Accessed June 24, 2015.
- Bowes L. and Jaffee SR. Biology, genes, and resilience: toward a multidisciplinary approach. *Trauma Violence Abus*. 2013;14(3):195–208.
- Goh C. and Agius M. The stress-vulnerability model how does stress impact on mental illness at the level of the brain and what are the consequences? *Psychiatr Danub*. 2010;22(3):198–202.
- McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*. 1998;338(3):171–9.
- Kagias K, Nehammer C, Pocock R. Neuronal responses to physiological stress. *Front Genet*. 2012;3:222.
- McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol*. 2008;583(2–3):174–85.
- Read S. and Grundy E. Allostatic load - a challenge to measure multisystem physiological dysregulation. *Nat Cent Work Methods*. 2012;Working pa(September):1–10.
- Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):383–95.
- McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med*. 2011;62:431–45.
- Vladimir M and Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci*. 2009;14:5291–5338.
- Polazzi E, Monti B. Microglia and neuroprotection: from in vitro studies to therapeutic applications. *Prog Neurobiol*. 2010;92(3):293–315.
- Kato TA, Hayakawa K, Monji A, Kanba S. Missing and Possible Link between Neuroendocrine Factors, Neuropsychiatric Disorders, and Microglia. *Front Integr Neurosci*. 2013;7:53.
- McEwen BS, Wingfield JC. What is in a name? Integrating homeostasis, allostasis and stress. *Horm Behav*. 2010;57(2):105–11.
- McEwen B.S. Protective and damaging effects of stress mediators: a central roles of the brain. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):367–381.
- Verkhratsky A. Physiology of neuronal-glial networking. *Neurochem Int*. 2010;57(4):332–43.
- Kyrou I. and Tsigos C. Chronic stress, visceral obesity and gonadal dysfunction. *Hormones*. 2008;7(4):287–293.
- Smit A. Bioregulatory Medicine: a model for a modern therapeutic approach. Presented at: XXV Simposio Internacional de Medicina Biorreguladora: RED NEUROVASCULAR: De la sinapsis y los vasos a la Red Neuro Vascul; March 8–9, 2014; Bogotá, Columbia.
- Rattue P. Uses bioregulatory medicines to rebalance disease management. *Medical News Today*. MedLexicon International, Bexhill-on-Sea, East Sussex, UK. 2011; <http://www.medicalnewstoday.com/articles/235234.php>. Accessed March 14, 2014.
- Schrattenholz A, Soskić V. What does systems biology mean for drug development? *Curr Med Chem*. 2008;15(15):1520–8.
- Korcsmáros T, Szalay MS, Bóde C, Kovács IA, Csermely P. How to design multi-target drugs. *Expert Opin Drug Discov*. 2007;2(6):799–808.
- Tips for Reducing Stress. WebMD Medical Reference Web site. <http://www.webmd.com/balance/stress-management/reducing-stress-tips> Updated February 13, 2014. Accessed June 16, 2015.
- Marzotto M. et al. Gene expression and highly diluted molecules. *Front Pharmacol*. 2015;5:1–3.
- Sichardt K, Vissienon Z, Koetter U, Brattström A, Nieber K. Modulation of postsynaptic potentials in rat cortical neurons by valerian extracts macerated with different alcohols: involvement of adenosine A(1)- and GABA(A)-receptors . *Phytother Res*. 2007;21:932–937.
- Sudati JH, et al. In vitro antioxidant activity of Valeriana officinalis against different neurotoxic agents . *Neurochem Res*. 2009;34:1372–1379.
- Awad R, Levac D, Cybulska P, et al. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007;85:933–942.
- ZHAO F, et al. Inhibitors of Nitric Oxide from Hops (*Humulus lupulus*). *Biol Pharm Bull*. 2003;26(1):61—65.
- CalmClinic. Stress Medications – What Medicines Deal With Stress? <http://www.calmclinic.com/anxiety/drugs/stress-medication>. Accessed 18 August 2015.
- Zheng H, Fridkin M, Youdim M. From Single Target to Multitarget/Network Therapeutics in Alzheimer's Therapy. *Pharmaceuticals*. 2014; 7(2): 113–135.
- Jacobo-Herrera NJ, et al. NF-kappaB modulators from Valeriana officinalis. *Phytother Res*. 2006;20(10):917–9.
- Malva JO, Santos S, Macedo T. Neuroprotective properties of Valeriana officinalis extracts. *Neurotox Res*. 2004;6:131–140.
- Hanrahan JR, Chebi M, Johnston GAR. Flavonoid modulation of GABAA receptors. *Br J Pharmacol*. 2011;163(2): 234–245.
- Spencer JP. Flavonoids and brain health: multiple effects underpinned by common mechanisms. *Genes Nutr*. 2009 Dec; 4(4):243–50.
- Marzotto M, et al. Extreme sensitivity of gene expression in human SH-SY5Y neurocytes to ultra-low doses of Gelsemium sempervirens. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14(104):1–20.
- Sukul NC, Bhattacharyya B, Bala SK. Influence of homeopathic drugs on neurotransmitter systems. *Sci & Cult*. 1985; 51:161–163.

