

Донозологическая оценка состояния здоровья работающих с источниками ионизирующего излучения по параметрам виброизображения и цитогенетического статуса

А. Ф. Бобров¹, Л. П. Сычева¹, Т. М. Новикова², С. М. Киселев¹,
Н. Л. Проскурякова¹, Л. И. Фортунатова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна»
ФМБА России, г. Москва, baf-vcmk@mail.ru

² ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть № 91» ФМБА России,
г. Лесной, Россия, novikova-tan@mail.ru

***Аннотация:** Статья посвящена совершенствованию методов медико-психофизиологического обследования работников опасных производств. Проведен сравнительный анализ показателей двух перспективных методов донозологической диагностики: буккального микроядерного цитомного теста и анализа виброизображения работников опасного производства. С использованием канонического корреляционного анализа установлены их ассоциативные связи, причем, в большей степени для лиц с низким уровнем психофизиологической адаптации, имеющих сниженное число степеней свободы регуляторных систем организма. Впервые примененный анализ ассоциативных связей биомаркеров цитогенетического и психофизиологического статуса указывает на возможность их использования для донозологической диагностики состояния здоровья человека.*

***Ключевые слова:** Донозологическая диагностика, работники опасных производств, технология виброизображения, буккальный микроядерный цитомный тест, цитогенетический мониторинг, цитогенетические нарушения, индекс пролиферации, апоптотический индекс, индекс накопления цитогенетических нарушений, уровень психофизиологической адаптации*

The Relationship of the Cytogenetic Status of Workers in Unfavorable Conditions with the Level of Their Psychophysiological Adaptation, Assessed by the Parameters of Vibrainage

Alexander F. Bobrov¹, Ludmila P. Sycheva¹, Tatiana M. Novikova²,
Sergey M. Kiselev¹, Natalia L. Proskuryakova¹, Larisa I. Fortunatova¹

¹ State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal
Medical and Biological Agency (SRC — FMBC) of Russia, Moscow, Russia,
baf-vcmk@mail.ru

² Federal State Budgetary Healthcare Institution “Central Medical and Sanitary Unit
No. 91” of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Lesnoy, Russia,
novikova-tan@mail.ru

Abstract: *The article is devoted to the improvement of methods of medical and psychophysiological examination of hazardous occupation employment. A comparative analysis of the indicators of two promising methods of prenosological diagnostics was carried out: buccal micronucleus cytome assay and vibramage analysis of hazardous occupation employment. Using canonical correlation analysis, its associative connections were established, and especially for persons with a low level of psychophysiological adaptation, having a reduced number of degrees of freedom of the regulatory systems of the body. The analysis of associative connections of biomarkers of cytogenetic and psychophysiological status newly indicates the possibility of their use for the prenosological diagnosis of human health.*

Keywords: *Prenosological diagnostics, hazardous occupation employment, vibramage technology, buccal micronucleus cytome assay, cytogenetic monitoring, biomarker of cytogenetic damages, biomarker of impaired proliferation, apoptotic index, accumulation index of cytogenetic damages, psychophysiological adaptation level.*

Введение

Сохранение профессионального здоровья работников опасных производств (РОП), работающих под воздействием неблагоприятных факторов трудового процесса и производственной среды, связано с ранним выявлением его нарушений, что является предметом донозологической диагностики: распознаванием состояний организма, пограничных между нормой и патологией (между здоровьем и болезнью), характеризующихся нарушением равновесия между организмом и средой (Баевский, 1979; Баевский 1997; Казначеев, 1980).

Процесс адаптации организма к неблагоприятным условиям среды может завершиться одним из следующих исходов: 1) полной или частичной адаптацией к среде; при этом гомеостаз не нарушается, деятельность всех регуляторных систем протекает в обычных пределах или несколько усилена; 2) недостаточной или неудовлетворительной адаптацией; при этом гомеостаз основных жизненно важных систем обычно сохраняется, но активность регуляторных механизмов существенно увеличена; 3) срывом адаптации; при этом вследствие перенапряжения и истощения регуляторных механизмов происходит нарушение гомеостаза с развитием патологических отклонений (Баевский, 1979; Баевский, 1997; Казначеев, 1980).

Донозологическая диагностика (Большая Медицинская Энциклопедия, 1974–1989) заключается в целенаправленном сборе медико-физиологической информации и применении таких методов ее анализа и обработки, которые позволяют установить степень адаптации организма к условиям окружающей среды и выявить такие состояния, которые еще не могут быть отнесены к известным нозологическим формам болезней, но характеризуются нарушением деятельности регуляторных механизмов (Большая Медицинская Энциклопедия, 1974–1989). Качество донозологической диагностики зависит от выбора «маркеров» функционального состояния, свидетельствующих о способности регуляторных систем организма компенсировать силу и характер воздействующих факторов жизнедеятельности.

С момента становления донозологической диагностики в качестве такого «маркера» использовали показатели состояния сердечно-сосудистой системы,

в частности показатели variability сердечного ритма (BCP) (Баевский, 1979). Однако поиск новых «маркеров» постоянно продолжается.

Так в работе (Бобров, 2021) в качестве критериев донозологической диагностики использовались параметры виброизображения: рефлекторных колебаний головы человека (MP ФМБА России 12.031, 2020). Установлено, что параметры виброизображения, регистрируемые с использованием программы HealthTest (Минкин, Бобров, 2020), достоверно дифференцируют группы диспансерного наблюдения, устанавливаемые на этапах периодических медицинских осмотров РОП, проводимых в соответствии с Приказом Минздрава России от 28.01.2021 № 29н.

Параметры виброизображения относятся к поведенческим характеристикам функционального состояния. Научный и практический интерес для донозологической диагностики представляет использование методик и параметров, характеризующих функциональное состояние на клеточном уровне. К ним, в частности, относится цитогенетический мониторинг — определение частоты клеток с ярко выраженными («грубыми») повреждениями генома (хромосомными aberrациями, микроядрами, ядерными протрузиями), образующимися в ответ на весь спектр действующих факторов жизнедеятельности (MP ФМБА России 12.031, 2020; Сычева, 2012).

Одним из современных методов цитогенетического мониторинга является буккальный микроядерный цитомный тест (БМЦТ) — количественный микроскопический анализ эксфолиативных клеток слизистой оболочки щеки (буккального эпителия) (MP ФМБА России 12.031, 2020). Клетки собирают, наносят на предметное стекло, окрашивают и анализируют под микроскопом. У каждого индивида подсчитывают 1000/2000 отдельно лежащих клеток. Каждую клетку относят к какой-либо категории: норма, клетки с цитогенетическими нарушениями, клетки с нарушениями пролиферации, клетки на разных стадиях гибели. К показателям цитогенетических нарушений относят клетки с микроядром; клетки с протрузией ядра; клетки с ядром атипичной формы. Показателями нарушения пролиферации являются клетки с двумя и более ядрами или со сдвоенными ядрами. Клетки с началом кариолизиса, конденсацией хроматина, пикнозом ядра, кариорексисом и завершенным кариолизисом отражают процессы деструкции. Показатели нарушения пролиферации и клеточной гибели относятся к показателям цитотоксического действия (Сычева, 2007).

Целью настоящего исследования являлся сравнительный анализ результатов донозологической диагностики состояния здоровья работников опасного производства с использованием технологий цитогенетического мониторинга и виброизображения.

Материалы и методы

Объектом исследования служили образцы буккального эпителия и параметры виброизображения работников предприятия «Электрохимприбор» г. Лесной. Все обследованные были разбиты на 2 группы: 1) работники, находящиеся под

вредным воздействием источников ионизирующего излучения (ИИИ) (опытная группа, 36 человек) 2) контрольная группа (40 человек). При формировании групп учитывали следующие требования: мужчины возрастом до 65 лет, некурящие и условно здоровые (без острых заболеваний и обострения хронических заболеваний в течение двух недель до обследования). Средний возраст сформированных групп составил $34,5 \pm 0,5$ и $39,1 \pm 1,3$ лет, средний стаж работы $7,9 \pm 0,6$ и $9,0 \pm 1,2$ лет соответственно.

Препараты мазков буккального эпителия готовили и анализировали в соответствии с методическими рекомендациями (МР ФМБА России 12.031, 2020) и классификацией кариологических показателей, предложенной Л. П. Сычевой (Сычева, 2007). У каждого работника анализировали по 1000 эпителиальных клеток при увеличении $\times 1000$. Для выявления ассоциаций показателей психофизиологического и цитогенетического статуса работников использовали цитогенетический индекс (Ic), индекс пролиферации (Ip), апоптотический индекс (I aror), индекс накопления (аккумуляции) цитогенетических нарушений (Iac).

Параметры виброизображения оценивали с использованием программы HealthTest (Минкин, Бобров, 2020). По результатам тестирования оценивался уровень внутреннего психофизиологического комфорта (УР_КОМФ), уровень активации (УР_АКТ) психофизиологических функций и уровень напряжения регуляторных систем (УР_НАПР). Время тестирования составляло 3 минуты.

Результаты исследования анализировались с использованием программы STATISTICA v.13.0.

Результаты исследования

Организм — это сложная многоэлементная система, состоящая из иерархически связанных между собой отдельных подсистем. Иерархия систем составляет уровни организации организма, взаимосвязанные и взаимоподчиненные в следующем порядке: 1) организменный; 2) системный; 3) органный; 4) тканевой; 5) клеточный; 6) субклеточный; 7) молекулярный.

Основными формами взаимодействия отдельных элементов в целом организме являются корреляция, регуляция и саморегуляция. Корреляция — взаимосуществование и взаимодействие отдельных элементов в целом организме. Поэтому сравнительный анализ результатов оценки функционального состояния работников опасного производства с использованием технологий цитогенетического мониторинга и виброизображения проводили с использованием канонического корреляционного анализа (Ким, 1989). Выбор данного метода объясняется его способностью оценивать корреляционные взаимосвязи не между парой показателей различных методик (условно «симптомальная» оценка) с использованием парных коэффициентов корреляции, а между всей совокупностью показателей различной природы (условно «синдромальная» оценка). Мерой силы взаимосвязи является коэффициент канонической корреляции (ККК). Его можно рассматривать как меру межсистемной взаимосвязи различных уровней организации организма. В рассматриваемом случае клеточном и поведенческом.

В таблице 1 приведена матрица парных коэффициентов корреляции всех обследованных работников.

Таблица 1

Парные коэффициенты корреляции показателей цитогенетики и психофизиологического состояния

	Уровень внутреннего психофизиологического комфорта (УР_КОМФ)	Уровень активации психофизиологических функций (УР_АКТ)	Уровень напряжения (УР_НАПР)
Цитогенетический индекс (Ic)	-0,18	-0,05	0,14
Индекс пролиферации (Ip)	-0,03	0,16	0,01
Апоптотический индекс (I apop)	0,10	0,12	-0,08
Индекс аккумуляции (Iac)	-0,25	0,06	0,20

Как следует из приведенных в таблице 1 данных, парные коэффициенты корреляции показателей двух технологий весьма низкие.

С использованием канонического корреляционного анализа установлено, структура взаимосвязи показателей виброизображения и цитогенетического статуса для максимально установленного коэффициента канонической корреляции: $KKK=0,32$. Способность канонического корреляционного анализа не только оценивать силу взаимосвязи, но и (подобно факторному анализу) ее характер показывает (рис. 1), что низкий уровень цитогенетического стресса (снижение значений цитогенетического индекса и индекса аккумуляции) на поведенческом уровне проявляется в увеличении уровня внутреннего психофизиологического комфорта УР_КОМФ и снижении уровня напряжения регуляторных механизмов УР_НАПР организма.

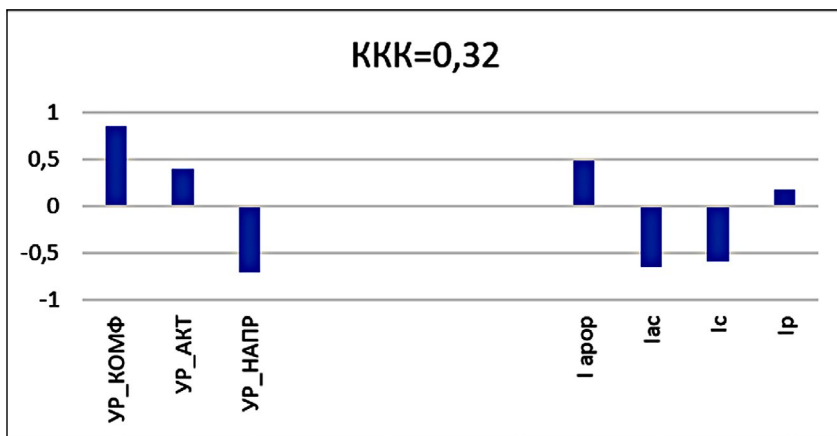


Рис. 1. Факторные нагрузки во взаимосвязи показателей виброизображения и цитогенетического статуса

Невысокий уровень коэффициента канонической корреляции (0,32) свидетельствует об относительной независимости различных уровней оценки организма: клеточного и поведенческого.

Близкая к описанной закономерность взаимосвязи сравниваемых уровней состояния организма выявляется для работников опытной и контрольной групп, рассматриваемых отдельно (рис. 2).

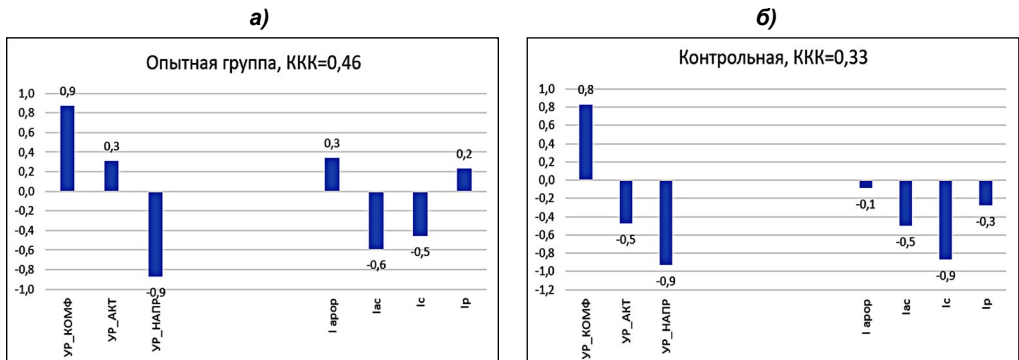


Рис. 2. Факторные нагрузки во взаимосвязи показателей виброизображения и цитогенетического статуса для опытной (а) и контрольной (б) групп

Хотя значения факторных нагрузок показателей незначительно изменились, характер взаимосвязи остается прежним: низкий уровень цитогенетического стресса на поведенческом уровне проявляется в увеличении уровня внутреннего психофизиологического комфорта и снижении уровня напряжения регуляторных механизмов.

Обращает на себя внимание, что для работников основной группы связь выше (ККК=0,46), чем для контрольной (ККК=0,33). Она становится еще выше (ККК=0,87) у работников с низким уровнем психофизиологической адаптации (ПФА) (рис. 3).

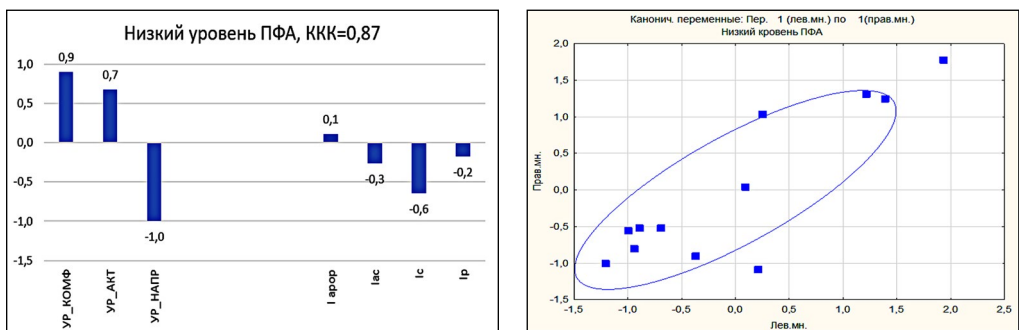


Рис. 3. Факторные нагрузки во взаимосвязи показателей виброизображения и цитогенетического статуса у работников с низким уровнем психофизиологической адаптации

Обсуждение полученных результатов

Организм человека является нелинейной иерархической системой, все элементы которой находятся во взаимодействии. С позиций теории нелинейной динамики и детерминированного хаоса (Каток, Хасселблат, 2005; Пригожин, Стенгерс, 2021) можно выделить два полярных состояния биологической системы: состояние полного хаоса и полной детерминации. Первое состояние характеризуется невозможностью координации различных функций организма (большое число степеней свободы регуляторных механизмов), второе — высокой централизацией регулирования всех функций (низкое число степеней свободы регуляторных механизмов). И то, и другое приводит к нарушению главной функции организма, обеспечивающей его жизнедеятельность — способности к саморегуляции. С позиций теории детерминированного хаоса оптимумом функционирования для организма является «кромка» между детерминированностью (сильные межсистемные взаимодействия) и хаосом (отсутствие межсистемных взаимодействий). Уход системы в ту или иную сторону приводит к не оптимальности ее функционирования.

С позиций концепции аллостаза (Sterling, Eyer, 1988) не оптимальность функционирования организма свидетельствует об увеличении аллостатической нагрузки на организм. Термин «аллостаз» относится к процессу, посредством которого организм поддерживает физиологическую стабильность путем изменения параметров его внутренней среды, подгоняя их так, чтобы они соответствовали требованиям окружающей среды (Beckie, 2012; Sterling, Eyer, 1988). Традиционные гомеостатические модели определяют здоровье как состояние, в котором все физиологические параметры лежат в пределах нормальных значений, а те, которые не лежат в них, требуют регулирующего воздействия. Эффективное поддержание постоянства внутренней среды при аллостазе достигается напряжением регуляторных механизмов, которые должны обеспечить соответствие состояния организма изменениям среды жизнедеятельности. Отражение этого напряжения проявляется изменениями регулируемых переменных, значения которых могут выходить из коридора гомеостатической нормы. При краткосрочной реакции на внешнее воздействие, стресса, состояние аллостаза является адаптационным, имеющим обратное развитие с возвратом к норме. Однако при часто повторяющихся стрессорных воздействиях может происходить накопление аллостатической нагрузки, в дальнейшем сопровождающееся патофизиологическими последствиями и развитием патологии.

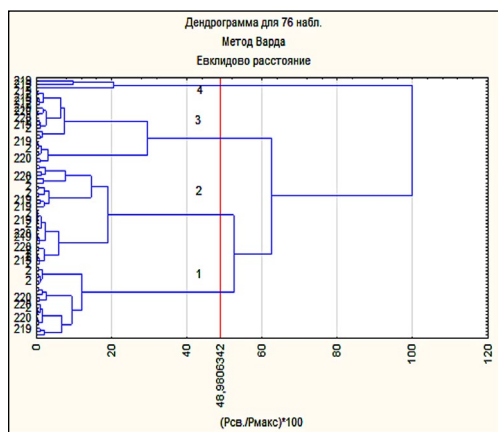
Если воздействие факторов жизнедеятельности на человека привело к нарушению сложившегося гомеостаза, организм стремится восстановить равновесие на другом уровне, что ведет к формированию нового стабильного состояния. Признаком аллостаза является высокая активация регуляторных систем, которая соответствует напряжению, неустойчивому функционированию организма. В том числе на поведенческом и психическом уровне, что обусловлено появлением новых механизмов нейрогуморальной регуляции организма и форм поведения, более соответствующим новым условиям жизнедеятельности. Однако, если

аллостатическая нагрузка слишком высока или если среда постоянно и непредсказуемо меняется, достижение равновесия невозможно, поскольку вновь возникающие структурные элементы системы регуляции не успевают складываться в новые эффективные системы. Создаются условия для патологических изменений в организме, приводящие к болезни.

Для оценки аллостаза используются различные биомаркеры (БМ). По данным Juster R-P. с соавторами (Juster, McEwen, Lupien, 2010), основанным на анализе публикаций по аллостазу, метаболические БМ использованы в 34%, нейроэндокринные — 25%, кардиоваскулярные и респираторные — 20%, антропометрические — 11%, иммунные — в 10% случаев. В качестве маркеров аллостаза в работе Боброва А. Ф. (Бобров, 2017) предложено использовать характеристики психофизиологической адаптации работника, оцениваемые на психическом, психофизиологическом и физиологическом уровнях.

Учитывая выше изложенное, результаты исследования можно рассматривать как получение новых маркеров оценки аллостатической нагрузки работающих в условиях воздействия ИИ.

На рисунке 5 представлены результаты автоматической классификации всех обследованных по показателям психофизиологического и цитогенетического статуса.



Группа	Процент	1	2	3	4
	правиль.	p=,27632	p=,39474	p=,03947	p=,28947
1	100,0	21	0	0	0
2	93,3	0	28	0	2
3	86,4	0	3	19	0
4	100,0	0	0	0	3
Всего	93,4	21	31	19	5

Рис. 5. Дерево иерархической классификации (а) обследованных лиц и классификационная матрица (б) формализованного распознавания групп

Как следует из приведенных результатов, можно выделить 4 группы работников (номера указаны на рис. 5а) с различным сочетанием полученных маркеров аллостатической нагрузки. Средний процент их формализованного распознавания, согласно полученной дискриминантным анализом классификационной матрицы (рис. 5б), составляет 93,4%. С точностью 100% распознаются группа 1, включающая в себя 21 работника, и самая маленькая группа 4 (3 человека). Средние значения показателей психофизиологической адаптации и цитогенетического статуса приведены в таблице 2.

Таблица 2

Средние значения ($M \pm m$) показателей цитогенетического статуса и психофизиологического состояния в выделенных однородных группах

Наименование показателя	Группы				Среднее по выборке
	Гр=1	Гр=2	Гр=3	Гр=4	
Цитогенетический индекс (Ic), усл.ед.	0,5+0,2	2,7+0,3	1,7+0,3	15,3+2,9*	2,3+0,4
Индекс пролиферации (Ip), усл.ед.	6,0+0,7	8,0+0,8	6,5+0,5	4,0+1,0*	6,9+0,4
Апоптотический индекс (Iapop), усл.ед.	380,0+25,9	414,0+18,4	357,2+20,8	516,3+38,9*	392,2+12,4
Индекс аккумуляции (Iac), усл.ед.	2,5+0,8	5,2+0,8	4,6+1,0	11,0+2,1*	4,5+0,5
Уровень внутреннего психофизиологического комфорта (УР_КОМФ), баллы	47,3+1,7	40,4+1,7	24,9+2,1*	34,8+6,9	37,6+1,4
Уровень активации (УР_АКТ), баллы	49,4+1,2	51,4+0,9	51,7+1,2	46,2+4,2	50,7+0,6
Уровень напряжения (УР_НАПР), баллы	42,1+0,8	46,4+0,7	56,1+1,1*	48,1+3,2	48,1+0,8
Количество наблюдений	21	30	22	3	76

Примечание: Знаком * отмечены показатели, достоверно отличающиеся по критерию Манна-Уитни

Как следует из приведенных в таблице 2 результатов, полярными по функциональному состоянию являются группы 1 (наилучшая) и 4 (наихудшая). Об этом свидетельствуют средние значения всех показателей психофизиологического и цитогенетического статуса. С позиций классификации аллостатических состояний (Бобров, 2017), работники, вошедшие в группу 1, относятся к лицам с низким уровнем аллостатической нагрузки и эффективной адаптацией организма к факторам жизнедеятельности. Для работников из группы 4 свойственно аллостатическое перенапряжение/перегрузка (высокий уровень аллостатической нагрузки), характеризуемое существенным выходом показателей функционального состояния за границы гомеостатической нормы, срывом адаптации организма к факторам жизнедеятельности, перенапряжением и истощением регуляторных механизмов организма с риском развития патологических отклонений.

При этом 100% работников из группы 4 работают в условиях воздействия ИИ. В группе 1 преобладают лица (62%), не подвергающиеся воздействию ИИ. Лица групп 2 и 3 встречаются в равной пропорции (50%) как в опытной, так и в контрольной группах.

Выводы

1. Психофизиологический и цитогенетический статус являются относительно независимыми характеристиками состояния здоровья человека. Об этом свидетельствуют низкие значения межуровневых парных и канонических коэффициентов корреляции между их показателями.

2. Работа в условиях воздействия ионизирующего излучения увеличивает межсистемное взаимодействие изучаемых характеристик функционального состояния и централизацию регулирования всех функций (низкое число степеней свободы регуляторных механизмов). Это увеличивает аллостатическую нагрузку на организм, снижая его способность к саморегуляции.

3. Впервые примененный анализ ассоциативных связей биомаркеров цитогенетического и психофизиологического статуса человека указывает на возможность их использования для донозологической диагностики состояния здоровья, оценки влияния условий труда в целях своевременного применения медицинских, организационных и иных мероприятий по снижению профессиональных рисков персонала опасных производств.

Литература:

1. Баевский Р. М. (1979) Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина. 298 с.
2. Баевский Р. М. и др. (1997) Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний, М.: Медицина, С.104.
3. Бобров А. Ф. и др. (2021) Технология виброизображения в задачах экспресс-диагностики состояния здоровья лиц опасных профессий, Труды 4-й Международной научно-технической конференции: Современная психофизиология. Технология виброизображения, 24–25 июня 2021 г., Санкт-Петербург, Россия, 2021, С.111–119. <https://doi.org/10.25696/ELSYS.VC4.RU.09>
4. Бобров А. Ф. и др. (2017) Оценка аллостатической нагрузки при мониторинге профессиональных рисков, работающих в неблагоприятных условия, Медицина экстремальных ситуаций, № 2, 2017, С.196–201.
5. Большая Медицинская Энциклопедия под ред. Петровского Б. В., 3-е изд., М.: Сов. энциклопедия, 1974–1989.
6. Казначеев В. П. и др. (1980) Донозологическая диагностика в практике массовых обследований населения. Л.: Медицина. 225 с.
7. Каток А. Б., Хасселблат Б. (2005) Введение в теорию динамических систем. М.: МЦНМО. 89 с.
8. Ким Дж.-О. и др. (1989) Факторный, дискриминантный и кластерный анализ М.: Финансы и статистика. 215 с.
9. Методические рекомендации «Оценка состояния здоровья населения и персонала предприятий, осуществляющих деятельность по обращению с отработавшим ядерным топливом и радиоактивными отходами в условиях комплексного воздействия радиационных и химических факторов» МР ФМБА России 12.031, 2020. 27 с.
10. Минкин В. А. (2007) Виброизображение. СПб.: Реноме, 108 с. <https://doi.org/10.25696/ELSYS.B.RU.VI.2007>
11. Минкин В. А., Бобров А. Ф. (2020) Диагностика здоровья по оценке десинхронизации сигналов физиологических систем. Первые результаты практического применения программы

- HealthTest, Труды 3-й Международной научно-технической конференции: Современная психофизиология. Технология виброизображения, 25–26 июня 2020 г., Санкт-Петербург, Россия, С. 121–130. <https://doi.org/10.25696/ELSYS.14.VC3.RU>
12. Пригожин И., Стенгерс И. (2021) Порядок из хаоса: Новый диалог человека с природой. Пер. с англ. Эдиториал УРСС. 320 с.
 13. Приказ Минздрава России от 28.01.2021 № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры».
 14. Сычева Л. П. (2007) Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека, Медицинская генетика, 2007, № 11, С. 3–11.
 15. Сычева Л. П. (2012) Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека, Гигиена и санитария, 2012, Т. 91, № 6, С. 68–72.
 16. Beckie, T. M. (2012) A Systematic Review of Allostatic Load, Health, and Health Disparities. *Biological Research for Nursing*, 2012, 14(4), pp. 311–346.
 17. Juster, R.-P., McEwen, B. S., Lupien, S. J. (2010) Allostatic Load Biomarkers of Chronic Stress and Impact on Health and Cognition, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2010, No. 35, pp. 2–16.
 18. Sterling, P., Eyer, J. (1988) Allostasis: A New Paradigm to Explain Arousal Pathology. *Handbook of life stress cognition and health*. N. Y.: John Wiley and Sons, 1988, pp. 629–649.