

Тип статьи – Обзор

Этот специфически неспецифичный стресс глазами генетика: путь «Press – Stress – Gress»

Е.В. Даев^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Биологическая концепция «стресса», изложенная в работах Г. Селье, создала целое научное направление. Она играла и продолжает играть большую роль в развитии биомедицинских исследований. Научный прогресс ведет к наполнению термина «стресс» новым биологическим содержанием на разных уровнях изучения. При этом неоправданное расширение часто ведет к размытию понятия, засорению «криптическими» терминами, усложняющими понимание явления. В статье обсуждаются некоторые моменты, затрудняющие или искажающие научное содержание термина «стресс». Представляется целесообразным рассматривать стресс как неспецифический маркер повреждения организма. Его не следует использовать для описания различных неспецифических изменений, вызванных рутинным напряжением, которое постоянно испытывает любой живой организм. С генетической точки зрения предложено рассматривать явление стресса как состояние, возникающее при невозможности организма адаптироваться в пределах его нормы реакции, определяемой генотипом. Индуцированную различными факторами дестабилизацию (особенно структурную) генома млекопитающих следует рассматривать как неотъемлемый признак перенапряжения организма и звено формирования стресса. Попытки приспособиться на геномном уровне ведут к изменениям скорости и направления эволюционного процесса. Предлагается дифференцировать стресс с учетом классификации живых организмов и уровня изучаемых изменений.

Ключевые слова: стресс; стрессор; геном; специфичность; норма реакции; генетическая изменчивость; эволюция; терминология; сложность.

The specifically nonspecific stress from a genetic point of view: "Press – Stress – Gress" path

Eugene V. Daev^{1,2}

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The biological concept of "stress", set out in the works of G. Selye, created an entire scientific direction. She has played and continues to play a major role in the development of biomedical research. Scientific progress leads to filling the term "stress" with new biological content at different levels of study. At the same time, unjustified expansion often leads to a blurring of the concept, clogging with "cryptic" terms that complicate the understanding of the phenomenon. The purpose of the work is to discuss some points that complicate or distort the scientific content of the term "stress". It seems appropriate to consider stress as a non-specific marker of damage to the organism. It should not be used to describe various non-specific changes caused by routine strain that any living organism constantly experiences. From a genetic point of view, it is proposed to consider the stress phenomenon as a condition that occurs when the body is unable to adapt within the limits of its "reaction norm", determined by the genotype. Destabilization (especially structural) of the mammalian genome induced by various factors should be considered as an inseparable sign of overstrain of the organism and the formation of stress. Attempts to adapt at the genomic level may lead to changes in the rate and direction of the evolutionary process. It is proposed to differentiate stress taking into account the classification of living organisms and the level of changes being studied.

Keywords: stress; stressor; genome; specificity; norm of reaction; genetic variability; evolution; terminology; complexity.

ВВЕДЕНИЕ

Стресс в нашей жизни является предметом изучения психологии, биологии и медицины. Он играет все большую роль в нашей повседневной жизни. Поэтому на современном этапе развития общества проблемам стресса уделяется все больше внимания. Но, к сожалению, этот научный термин разные исследователи склонны наполнять совершенно разным содержанием. В современных научных публикациях многим авторам не хватает понимания необходимости, значимости, важности строгих определений [1]. «The broad and ambiguous historical usage of the term stress in common European languages impedes its distillation into an exact scientific meaning. ...the term stress and the underlying phenomenology proved difficult to properly define» [2]. Между тем хорошо известно еще со времен Конфуция (551–479 до Р. Х.), что для правильного понимания предмета изучения нужно правильно его назвать, другими словами — определить. Автор представлений о стрессе как биологическом явлении Ганс Селье писал, что «...сущность науки заключается в упорядоченном сравнении и классификации знаний...», «...идентификация естественных явлений и их систематическая классификация — это первый шаг на пути создания теории...», наука — это процесс «...отчетливого описания...», это «...работа по переводу на язык логически и экспериментально проверяемых понятий...», требующая бесконечного внимания к деталям» [3]. С учетом быстрого развития методов изучения живых организмов на разных уровнях их организации (поведенческом, биохимическом, генетическим и других) назрела необходимость более четких научных определений различных биологических явлений, в том числе термина «стресс» [2].

В статье сделана попытка упорядочения научных представлений о биологическом содержании термина «стресс» с учетом данных современной генетики.

СТРЕСС

В 1936 г. Ганс Селье назвал «общим адаптационным синдромом» (ОАС) **комплекс неспецифических изменений** в организме, происходящих **в ответ на действие различных повреждающих факторов** при попытке адаптировать себя к новым условиям («...the syndrome as a whole seems to represent a generalised effort of the organism to adapt itself to new conditions...») [4]. Им был перечислен целый ряд неспецифических симптомов, соответствующих выделенным им трем стадиям формирования синдрома. Позднее он назвал это явление **стрессом**. Название прижилось, несмотря на смысловое противоречие в понимании термина биологами и физиками [5, 6]. Синдром, описанный Селье, появляется как ответ на повреждение как таковое («...a response to damage as such...») независимо от природы повреждающего фактора («...independent of the nature of the damaging agent...») [4]. Именно в этом его неспецифичность. Тем не менее сразу хочется подчеркнуть, что описание

синдрома было ограничено данными, полученными на млекопитающих. Для разных других таксонов живых организмов динамика формирования, симптоматика и процессы, лежащие в основе формирования «стресса», как и сам синдром, могут существенно различаться, то есть быть специфичны, оставаясь неспецифичными в рамках своего таксона.

«Пресс» («Press» is not «stress»)

Подчеркивая приоритет физики при использовании слова «стресс», некоторые авторы фактически отрицают биологическое понимание термина: «All living organisms exist under the stress of their environment. Stress, in this sense, refers to any environmental parameter exerting strain on biological systems» [2, 7]. А вот ответ организма на предъявленный ему «вызов среды» авторы называют «strain» (то есть в данном случае слово «stress» следует переводить как давление, нажим на организм, а «strain» — как напряжение, ответ, возникающий в организме. — *Прим. автора*). Сам Селье отметил, что именно так, с точки зрения физиков, было бы правильнее называть факторы (stresses), вызывающие неспецифический ответ организма (strain) [8]. К сожалению, он сам иногда использовал термин «стресс» в его физическом значении (как действующего фактора), например, фактически приравнивая выражение «exposure to cold» к «exposure to stress» [9]. То же продолжают делать и другие исследователи, которые называют стрессом любой внутренний или внешний сигнал. Так, например, «Any intrinsic or extrinsic stimulus that evokes a biological response is known as stress...» (или там же «...измененные условия окружающей среды... составляют экологический стресс...») [10]. Наполняя термин «стресс» физическим содержанием, авторы вынуждены давать ответной реакции организма более сложное составное название — «стресс-ответ», что следует понимать как ответ на стресс [11, 12]. В биологических же статьях это бессмысленно (тавтология), так как стресс уже сам по себе есть неспецифический ответ.

Авторы также говорят о «...типах стресса, имеющих место в природе...», о «стрессе» в его физическом понимании внешней силы (холод, засуха, химические загрязнения) и о синонимичном термине «stressful conditions» [10]. Но внешние силы, вызовы среды, стимулы, факторы и т. д., в том числе стрессы в их физическом понимании, без особого ущерба можно легко объединить, назвав, например, воздействием (влиянием, давлением) среды на организм.

Приравнивая «стресс» к «общему адаптационному синдрому» [3], Селье наполнил этот термин биологическим содержанием, определив его как унифицированный неспецифический «ответ» организма на повреждение, что было позитивно воспринято широкой публикой, в том числе биологами, физиологами и другими исследователями. В комплексном ответе организма на повреждающие стимулы он выделил общую для всех

млекопитающих часть — стресс. Поэтому использовать данный биологический термин во множественном числе зачастую просто некорректно. Одновременно он ввел понятие «стрессор» как сила или фактор, вызывающий этот ответ [13]. Стрессоры — это различные факторы, которые оказывают давление («pressure» или «press») на организм, повреждая его.

Очень важно отметить, что установить является ли действующий фактор стрессором в каждом конкретном случае можно только *post factum* по наступившему состоянию стресса. Тем не менее авторы часто употребляют этот термин, не убедившись в его правильности для их конкретного случая. Они опираются на данные других исследователей, которые доказали, что используемый фактор является стрессором. Но экстраполяция будет правомерна только при идентичности используемой модели, схемы проведения воздействия и других характеристик эксперимента. Иначе фактор может вызвать в организме только массу специфических изменений и некоторую напряженность (strain), не переходящую в стресс. Преждевременно называя стрессором любой фактор, стрессу (или ОАС) начинают приписывать различные специфические эффекты.

Вряд ли возможно и целесообразно биологам заново переосмысливать всю терминологию Селье, чтобы привести ее в соответствие с физическим пониманием терминов «стресс» и «стрейн». Достаточно понять значимость биологической сути явления «стресса», по возможности, избавиться от усиливающейся неоднозначности понимания термина и более строго упорядочить уже имеющийся понятийный аппарат: давление среды (pressure or press) на организм вызывает в нем напряжение (strain); чрезмерное давление может индуцировать перенапряжение, то есть появление неспецифического синдрома ОАС (или стресса). Только в этом случае средовые факторы можно называть стрессорами. Правда, это происходит далеко не всегда, давление среды индуцирует формирование стресса (**Excessive press induces stress!**).

Стресс как состояние и как процесс

Следует сразу отметить, что неспецифичность признаков стресса, описанных Селье, ограничена в основном классом млекопитающих. Именно Селье выделил в сложном ответе организма высокоразвитых животных, обладающих системой гипоталамус – гипофиз – надпочечники, комплекс неспецифических составляющих (собственно «стресс»). Подобные синдромы повреждения (как такового) живых организмов формируются и у представителей других таксонов. Однако характеристики и динамика развития ОАС могут существенно отличаться при сопоставлении филогенетически далеко отстоящих друг от друга организмов [14]. Поэтому будет некорректно переносить все закономерности стресса млекопитающих на другие группы животных.

Добавлено примечание ([A1]): Автору! Везде ли нужно проставлять кавычки? Может, в таких случаях убрать?

Некоторые биологи продолжают не только называть стрессом любой внутренний или внешний сигнал, но подразумевают существование множества стресс-ответов. «The compensatory responses to these stresses are known as stress responses», — пишут они [11]. Употребляя термин «стресс-ответы» во множественном числе, они тем самым отрицают гениально подмеченную Селье неспецифичность стресса («...a typical syndrome...») при совершенно разных повреждающих стимулах. Авторы рассматривают множество различных, то есть специфичных, изменений (индуцируемых различными стрессорами), которые они некорректно называют ответами на стресс (то есть, рассматривают стресс как воздействие) или эффектами стресса [11]. Исследователи просто некорректно заменяют термин «стрессор» на «стресс» («Generally when we talk about the stress in our lives we are talking about "stressors"») [15]. Одним из следствий такой некорректной подмены является приписывание «стрессу» специфических изменений, которые (по определению) к стрессу отношения не имеют: это специфика действующего фактора. Следует понимать, что «ответы на стрессоры» и «ответы на стресс» (stress responses), который по определению Селье уже сам по себе ответ на воздействие, это далеко не одно и то же. Изучая ответы организма на действие различных стрессоров, авторы называют это изучением стрессочувствительности или стрессоустойчивости (stress sensitivity и stress resilience) [16, 17]. Правильнее, на мой взгляд, было бы называть это стрессорочувствительностью/стрессороустойчивостью. Так как не вполне понятно, что такое устойчивость (или чувствительность) к собственной ответной реакции на повреждающее воздействие.

Сложность введенного Селье понятия стресс, которое он рассматривает то как синдром, характеризующийся рядом неспецифических признаков (особое состояние организма), то как процесс смены состояний, формирующихся во времени ($\text{Stress} = f(t)$), приводит к ряду противоречий. Можно встретить определение стресса как способа (пути), которым организм преодолевает неблагоприятную ситуацию («Stress is not a situation or a condition during an adverse condition, as it is generally assumed. In fact, it is a way by which the body overcomes a demanding or undesirable situation» [15]).

Некоторые авторы пишут, что «...стресс — это стресс-реакция...», «...являющаяся совокупностью общего адаптационного синдрома (ОАС)». Все та же стресс-реакция может рассматриваться уже «...в совокупности неспецифических адаптационных реакций...», а «...механизм как общего адаптационного синдрома, так и других видов реакций неспецифической резистентности является следствием проявления и базируется на одних и тех же морфофизиологических компонентах организма» [18]. Подобную логику трудно воспринимать, когда стресс называют то реакцией, то «совокупностью», то рассматривают

«в совокупности» других реакций, говоря при этом, что механизм ОАС (по сути — механизм стресса) «...является следствием проявления...» неизвестно чего (см. цитату выше). Если автор говорит о стрессе, то существование «...других видов реакций неспецифической резистентности...» противоречит сути введенного Г.Селье термина. Излишнее употребление синонимичных терминов существенно затрудняет правильное изложение и, тем более, восприятие излагаемого материала. Учитывая, что стресс (или ОАС) — это уже совокупность неспецифических отклонений от нормального состояния, я бы также не рекомендовал называть его реакцией в единственном числе (помня о том, как используют термин «реакция» в химии и физике).

Иногда авторы характеризуют стресс как состояние угрозы гомеостазу («...a state of real or perceived threat to homeostasis...» [19]) или при его определении используют интуитивно понятные, но не строго определяемые составные термины, типа «a state of threatened homeostasis» или «disharmony» [20, 21]. Это сразу ставит ряд дополнительных вопросов. Если стресс — это уже нарушенный гомеостаз [22, 23], основные нарушения которого описаны Селье еще в 1936 г., то что такое «threatened homeostasis»? Где граница между «гомеостазом» и «угрожаемым гомеостазом»? Где начинается «дисгармония», которую авторы приравнивают к аллостазу? Но последний — еще не стресс: аллостаз определяют, как состояние временной стабильности в новых условиях. При отсутствии в среде лимитирующих факторов (энергетических, метаболических и т. д.) этот временный гомеостаз (другими словами, гармония со средой) может длиться очень долго. Только в противном случае постепенно формируется «аллостатический груз» или «гомеостатическая перегрузка» [24]. Неспецифические показатели этой перегрузки, видимо, уже можно назвать маркерами стресса, в то время как сам аллостаз возможно только повышает риск развития стресса в будущем. Есть точка зрения, что концепция аллостаза контрпродуктивна и не помогает лучшему пониманию термина стресс [25]. С этим можно согласиться, так как в моем понимании аллостаз не более чем конкретный (частный) случай гомеостаза. Возникает также сомнение, следует ли вводить понятия «негативный» и «позитивный адаптивный гомеостаз» (Negative Adaptive Homeostasis и Positive Adaptive homeostasis), описывающие, соответственно, сужение или расширение гомеостатического диапазона (homeostatic range, HR) [26]. Гомеостаз — это всегда некое адаптивно значимое равновесие. В конкретных условиях среды ширина HR может существенно изменяться: сужаться или расширяться. Представлений о варьирующем HR (интервале, коридоре) вполне достаточно.

Даже в одной и той же работе биологи почему-то используют термин то в физическом (как сила, причина, фактор), то в биологическом (как ответ) смысле [10]. Так, стрессом называют, например, засуху и другие факторы среды. При этом Финк перечисляя различные

определения стресса, приводит и такое: «A purely biological definition is that stress is any stimulus that will activate (i) the HPA...» [27]. Не вполне понятно, зачем приводить заведомо неправильное высказывание, где именно физическое понимание стресса (как воздействия) называют чисто биологическим определением. В то же время словосочетание «cellular stress» предполагает использование этого же термина уже в его биологическом смысле, так как в многоклеточном организме неспецифические изменения в его клетках являются ответом на внешние воздействия [10].

Избежать подобной неоднозначности можно было бы правильно использовать термины стрессор (внешнее воздействие, но не всякое, а индуцирующее стресс) и стресс (ответ организма). С биологической точки зрения, между «aridity stress», «temperature and salinity stress», «a complex stress arising from a combination of cold stress, poor nutrition, and ethanol» нет никакой разницы. Стресс (или ОАС) — это неспецифические компоненты сложного ответа организма на повреждение [4]. Принятие такой точки зрения могло бы существенно изменить логику представления анализируемых данных.

К сожалению, видимо, с подачи самого автора начинается искажение первоначального смысла, когда «non-specific noxious agents» меняют на менее строгое «any demand». В первом случае Селье [4] использовал «non-specific» в значении различные, разнообразные по своей природе, но все-таки повреждающие. А вот в случае определения стресса как «the nonspecific response of the body to any demand made upon it» [28], связь между «любым требованием» и «повреждающим действием» для будущих интерпретаторов уже неочевидна. Размывая изначальное понятие, сам Селье писал, что стресса невозможно избежать, так как поддержание жизни требует энергии даже во сне, и полная свобода от стресса возможна только после смерти [29, 30]. Так, Дж. Финк, например, пишет: «... Selye's definition of stress might now read "Stress is the response of the body to any demand"». Апеллируя к данным об активации разными стрессорами специфических нейроэндокринных путей, он полагает излишним в определении Селье упоминание «неспецифичности» [27]. Однако именно в конвергенции внутриорганизменных путей, приводящих к неспецифичному ответу (ОАС), сила концепции Селье. И то, что разные стрессоры обладают еще и спецификой действия, не должно размывать содержание термина «стресс». Более того, в некоторых публикациях постулируется, что стресс возникает в ответ на любые изменения повседневно («Stress is induced in response to any mental, physical or emotional change associated with our daily experiences»), и что кратковременный стресс может быть весьма полезным («short term stress can be quite beneficial») [31]. Сам Селье в поздних работах пишет, что мы не должны, да и не в состоянии, избегать стресса. Но мы можем использовать его и наслаждаться им [28]. Попробуйте-ка наслаждаться эрозией

пищеварительного тракта, отечностью, повышенной температурой, усиленным слезо- и слюноотделением, которые (по Селье) развиваются уже на первой стадии ОАС [4]. Тем не менее допущенная когда-то нестрогость ведет к выделению положительной (эустресс) и отрицательной (дистресс) форм стресса [15, 32, 33]. Схожее высказывание можно найти, например, у Дж. Коффмана, который пишет: «...stress per se is not a bad thing — in fact, it is essential for life, motivating core processes and behaviors that maintain health and homeostasis» [34]. Далее следуют рассуждения о «нездоровом» (unhealthy), токсическом стрессе (toxic stress).

Все это усложняет понимание изначальной концепции Селье о стрессе, как неспецифическом синдроме, неспецифическом ответе на повреждение организма. Позитивными и негативными могут быть действующие факторы, но далеко не всякое психоэмоциональное или какое-либо иное напряжение, не всякий фактор, вызывает стресс в его биологическом понимании. Часто то, что называют эмоциональным стрессом, на самом деле только напряжение (strain), к которому нетренированный человек просто не привык. При определенных обстоятельствах оно может перерасти в стресс, что можно установить по соответствующим неспецифическим изменениям, в том числе дезорганизации нормального поведения [35]. Однако только последнего явно недостаточно.

Аналогично высказыванию Парацельса, что только доза делает вещество ядовитым, можно постулировать, что только от «дозы» (силы, длительности, других специфических характеристик) любое воздействие может превратиться в стрессор. Вот здесь следовало бы четко разделить понятия «strain» и «stress». Постоянное поддержание жизни организма в условиях меняющейся среды требует напряжения, то есть «стрейна». А стресс — это уже состояние перенапряжения, ведущее к неспецифическим проявлениям повреждения, что четко описал Селье в своей работе [4]. Именно отсутствие четкого отличия между терминами «стресс» и «стрейн» создает путаницу при освещении данной темы.

На мой взгляд, неоправданно расширенное содержание термина заставляет включать в рассмотрение множество не относящихся к проблемам стресса направлений. Так, неспецифические изменения у всех просыпающихся утром людей (и животных) нужно будет считать стрессом. (Физзарядка — неспецифические изменения — стресс, температура наружного воздуха понизилась — неспецифическая реакция сосудов — стресс, стало душно — неспецифически изменилась глубина и частота дыхания — стресс, и т. д. и т. п.). Нет сомнений, что, взаимодействуя со средой, организм испытывает напряжение (strain) и даже сам может его создавать (например, спортсмены). Но, говоря о позитивных эффектах, исследователи (как и сам Селье) почему-то вместо термина «strain» употребляют «stress» («...a certain amount of stress had positive effects, while too much stress led to pathological

conditions...» [36]). Правильнее следовало бы говорить, что определенная степень напряжения (strain) оказывает позитивное влияние, в то время как излишнее перенапряжение ведет к патологическим изменениям как специфическим, так и неспецифическим (собственно стрессу).

Такой неопределенности можно было бы избежать, если использовать термин «стрейн», полезность которого очевидна, и четко отличать стрессоры от повседневных факторов, требующих напряжения организма [37]. Ограничение стресса рамками **неспецифических негативных** проявлений позволило бы исследователям сосредоточиться на более глубоком изучении механизмов формирования именно этого синдрома и его купирования фармакотерапевтическими средствами. Несмотря на продолжающиеся дебаты по поводу эффектов стресса ученые понимают, что стресс для нас — это плохо («...we know that stress is bad for us» [19]).

С расширением содержания термина стресс его научная ценность заметно падает, так как это вынуждает изучать фактически всю жизнь. Между тем рассмотрение феномена ОАС в изначально определенных рамках [4], ясно указывает на то, что стресс — **синдром повреждения организма!** В своей работе «На уровне целого организма» (*In vivo. The case for...*) Селье пишет: «Тогда мы в первый раз употребили слово “стресс” в его теперешнем значении, то есть для обозначения состояния неспецифического синдрома в живом организме, проявляющегося в реальных морфологических изменениях в различных органах, и особенно в эндокринных железах, контролируемых гипофизом» [13]. Причем в изменениях **негативных!**

Стрессорное воздействие может только казаться позитивным по целому ряду причин, так как синдром стресса требует достаточно длительного времени для его проявления (первая фаза от 6 до 48 ч), чем, например, ответные поведенческие реакции. Действующие на организм факторы могут быть позитивными только до тех пор, пока не становятся стрессорами. «...С точки зрения стрессовой реакции не имеет значения приятна или неприятна ситуация, с которой мы столкнулись. Имеет значение лишь интенсивность потребности в перестройке или в адаптации...» [28]. Ограничение содержания термина стресс негативными проявлениями ОАС позволяет сузить круг изучаемых проблем и сконцентрировать исследования в важных для медицины направлениях. Тем более что слово «stress», наиболее вероятно, представляет собой афетическую форму слова distress. Поэтому, хотелось бы порекомендовать использовать только термин «стресс», избегая необязательного терминологического дублирования. Стресс и дистресс — синонимы. Именно неоправданное, на мой взгляд, расширение понятия стресс и приписывание ему позитивного действия на организм вынудило исследователей использовать дополнительный

термин с негативным содержанием (дистресс). Однако основное содержание понятия ОАС (позже стресса), введенного Селье [4], составляли именно негативные выраженные морфофизиологические аномалии. Поскольку у человека признаки возможного развития стресса можно предсказывать на основе поведенческих и биохимических отклонений задолго до проявления выраженных морфофизиологических аномалий, лучшим кажется использование термина «предстрессовое состояние». Учитывая субъективность и относительность суждений о позитивности или негативности последствий стресса, введение терминов «дистресс» и «эустресс» кажется неоправданным. То, что негативно для конкретного организма, может быть позитивно для популяции, и наоборот. Следовало бы не усложнять терминологию в этой области введением избыточных понятий, а уточнять содержание уже широко используемых.

То же следует отнести к понятиям психологического стресса, эмоционального стресса, профессионального стресса, семейного стресса, коммуникативного стресса и т. д. [38]. Введение подобных терминов не кажется оправданным, так как акцентирует внимание на различных факторах, вызывающих напряженность (но еще далеко не стресс в понимании Селье). Речь зачастую может идти только об отдельных поведенческих, психических, эмоциональных отклонениях, возникающих вследствие нарушений процессов субъективного восприятия и переработки информации. Только **неспецифические нарушения** в рамках вида *Homo sapiens*, которые могут проявляться после конвергенции специфических путей проведения психоэмоциональных воздействий, в виде неспецифических изменений (повреждений) организма, следует относить к характеристикам стресса. Все остальное к стрессу отношения не имеет: это специфические пути рецепции различных внешних факторов, специфические компоненты реакции организма на уровне поведения и работы центральной нервной системы, которые могут только сигнализировать о формировании стресса в будущем. Подобных воздействий великое множество. Еще больше зависимых от субъективного опыта внутриорганизменных путей обработки таких сигналов. Поэтому ассоциировать все эти индивидуальные различия с термином «стресс», кажется малопродуктивно.

СТРЕСС С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ГЕНЕТИКИ...

Для упорядочивания использования терминов в области изучения проблем стресса кажется полезным начать с рассмотрения порядка формирования ответа живого организма на внешнее воздействие в нормальных условиях (рис. 1).

В своих лекциях, опубликованных в 1878 г., Клод Бернар излагал свою концепцию «milieu intérieur», суть которой была сведена к необходимости поддержания постоянства внутренней среды организма (гомеостаза) для его нормальной жизнедеятельности («The

constancy of the internal environment is the condition for free and independent life» [39]). Его идеи о механизмах гомеостаза развил Вальтер Кэннон в своей книге «The Wisdom of the Body» [40], но, к сожалению, им была не принята во внимание работа Вильгельма Иоганнсена 1911 г. [41]. Между тем последний писал: «Норма реакции есть сумма потенциальных возможностей зигот...» и «...множественные реакции организма определяются его генотипом...», из чего следует полная совместимость понятия «Reaktionsnorm» с концепцией генотипа («Thence the notion “Reaktionsnorm” is fully compatible with the genotype-conception» [41]) (рис. 2). Таким образом, Иогансен ввел в биологию и генетику понятие «норма реакции» генотипа, которое перекликается с используемым в настоящее время представлением о физиологическом или нормальном «гомеостатическом диапазоне» (HR) («The span from low normal to high normal is then considered the normal physiological or homeostatic range» [26]).

Иогансен определял генотип как «...the sum total of all the “genes” in a gamete or in a zygote» [41]. На современном этапе это определение можно слегка дополнить, введя термин «аллель» (конкретная форма или вариант гена), то есть **генотип — это сумма всех аллелей всех генов гаметы или зиготы**. Несколько сложнее обстоит дело в случае многоклеточного организма: его норма реакции более широкая, так как определяется совокупностью генотипов составляющих его клеток. Основная масса его соматических клеток будет представлена одним и тем же исходным генотипом. Тем не менее в силу спонтанных процессов — мутагенеза, онтогенетических перестроек генома, полиплоидизации и др., — генотипы некоторых клонов клеток многоклеточного организма могут существенно различаться. Но, в любом случае, именно суммарные возможности генотипов всех клеток определяют рамки «нормы реакции» сложного комплексного генотипа многоклеточного организма (или HR) в конкретных условиях среды. Важно отметить, что норма реакции генотипа(ов) организма — понятие, отражающее **потенциальные** возможности генотипа адаптировать производимые им фенотипы к различным условиям окружающей среды. В то же время каждый организм представляет собой конкретную реализацию генетической информации в конкретных средовых условиях. Поэтому HR организма — это динамический, но реальный интервал, который уже гипотетически возможного, так как отражает возможности только одной конкретно реализованной возможности (рис. 2).



Рис. 1. Упрощенная схема поддержания нормальной жизнедеятельности организма. При колебаниях факторов окружающей среды в организме возникает напряжение (strain), ведущее к внутриклеточным изменениям, измененной работой генных продуктов и самого генома (в пределах «нормы реакции» генотипа), что приводит к восстановлению его гомеостаза.

Механизмы регуляции гомеостаза Кэннона [40], по сути «нормы реакции организма», должны включать в первую очередь генетически детерминированные процессы, формирующие суммарную «норму реакции» генотипов всех клеток многоклеточного организма. Клетки организма поддерживают гомеостаз, если колебания условий среды (press) не выходят за рамки возможностей организма. Тем не менее некоторые авторы пишут: «...Homeostasis maintains essential parameters of the system within acceptable range...» [42]. Сам гомеостаз ничего не поддерживает! Исследователи в данном случае нарушают логику: гомеостаз — это состояние, которое поддерживается работой

многочисленных механизмов, а не наоборот. Такие ошибки заставляют еще тщательнее обсуждать терминологические проблемы.

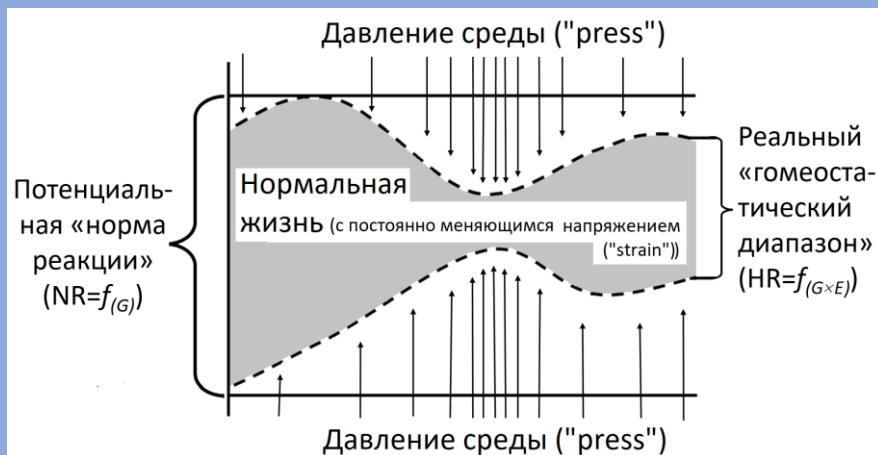


Рис. 2. Схема взаимосвязи понятий «норма реакции» генотипа (NR) и «гомеостатический диапазон» организма (HR). Норма реакции (границы обозначены сплошной линией) является функцией генотипа и отражает потенциальные возможности генотипа G формировать фенотипически (и генотипически) разные организмы. Динамически меняющиеся границы HR (пунктирная линия) отражают реальные адаптивные возможности конкретного организма (в случае многоклеточного организма — результата конкретного взаимодействия конкретных условий окружающей среды с генотипом исходной зиготы, то есть функцией от $G \times E$). Серым отмечена зона постоянно меняющегося напряжения («strain»), которое сопровождает организм в течение всей его жизни.

Восстановление гомеостаза — это адаптация, которую также можно воспринимать двояко: как процесс или как результат. Полезно сразу оговаривать, что имеют в виду авторы. Адаптация как результат означает окончание стресса и возврат организма к нормальной жизнедеятельности. Если же имеется в виду процесс адаптации, то стресс представляет собой «попытку адаптации» («...a generalised effort of the organism to adapt itself to new conditions» [4]), которая может закончиться или смертью организма, или его адаптацией (результат). В последнем случае стрессоры перестают быть таковыми и превращаются в обыкновенные средовые факторы.

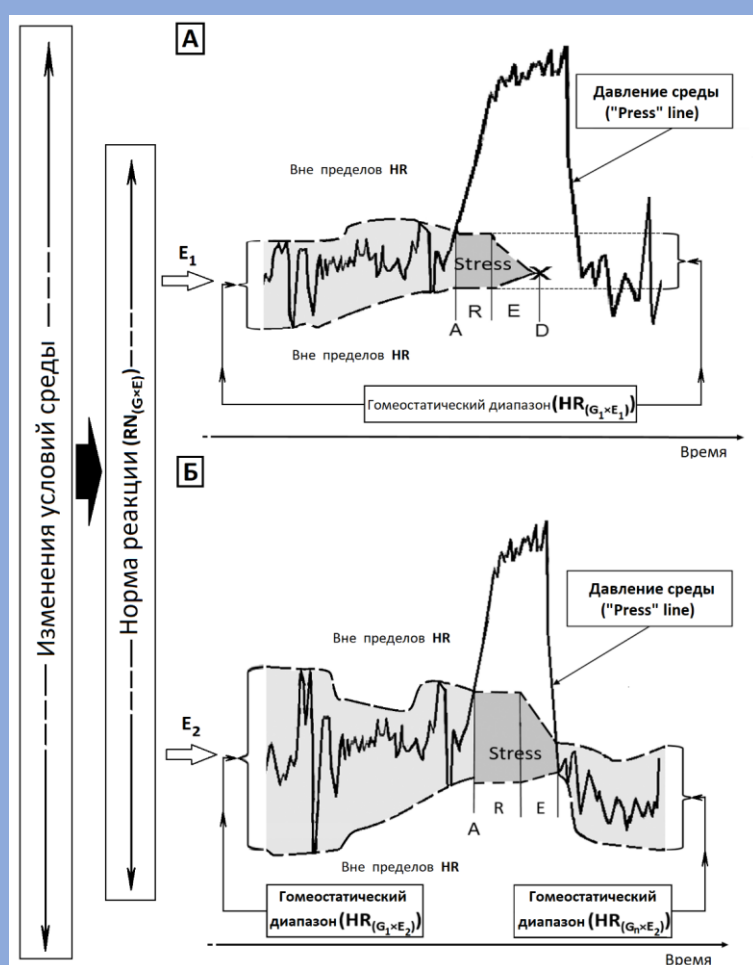
При выходе средовых условий за пределы гомеостатических возможностей организма, которые определяются генотипами его клеток, возникает состояние стресса (рис. 3). Об ответе организма на клеточном уровне говорят, например, Е.А. Mojica и D. Kültz [7], используя термины «клеточный гомеостатический ответ» (cellular homeostasis response) и «клеточный стресс-ответ» (cellular stress response). Стресс на клеточном уровне ведет к различным изменениям генотипа «стрессированных» клеток [43]. Исследователи подчеркивают, что стресс нужно изучать на разных уровнях [24, 44]. Генотоксическим следствием стресса является дисрегуляция некоторых генных систем, ведущая к возникновению различных заболеваний [22, 45], онкогенезу [23], а гормоны стресса могут провоцировать оксидативные последствия стресса (оксидативного стресса), повреждения ДНК и необратимые мутации [46]. К сожалению, описывая стресс (в его биологическом смысле), исследователи практически не затрагивают вопроса его тесной связи с понятием «нормы реакции» генотипа.



Рис. 3. Представление о стрессе как явлении, возникающем при выходе средовых условий за пределы гомеостатического диапазона организма (то есть «нормы реакции»),

определяемого взаимодействием его генотипа с конкретными условиями окружающей среды.

Организменный стресс, с учетом потенциальных возможностей генотипов всех клеток обеспечивать гомеостаз многоклеточного организма, — это неспецифическое проявление выхода за рамки «нормы реакции» его сложно устроенного составного генотипа (рис. 4).



a, b

Рис. 4. Изменения гомеостатического диапазона (HR) организма с генотипом G_1 при стрессе: *a* — в условиях среды E_1 , определяющих узкий HR; *b* — в условиях среды E_2 , 16

определяющих широкий HR. Ломаной линией обозначены спонтанные колебания условий окружающей среды. Пунктирные линии указывают границы HR, в рамках которого осуществляется нормальная жизнедеятельность организма. Повседневное напряжение (strain) и стресс выделены соответственно светло- и темно-серым цветом. Отмечены стадии стресса (их длительность может варьировать в каждом конкретном случае): A (alarm) — тревога; R (resistance) — устойчивость; E (exhaustion) — истощение; D (death) — и гибель. В случае с достаточно широкой RN и HR гибели организма не происходит (B). Тем не менее индуцируемые при стрессе ненаправленные генетические изменения (возникновение новых генотипов клеток, G_n) ведут к последующим взаимозависимым изменениям NR и HR.

Рассмотрев некоторые проблемы биологической концепции стресса, следует сконцентрировать внимание на недооценке ее рассмотрения с генетической точки зрения. Цепочку событий при формировании синдрома ОАС (или стресса) можно свести к пути «Press → Stress → Gress (or Death)» и, с учетом современных генетических представлений, кратко изложить в следующих положениях:

1. Организм — это устойчивая в конкретных условиях среды биологическая система, к которым она адаптирована предшествующим естественным отбором, и один из возможных фенотипических вариантов в пределах «нормы реакции» генотипа.
2. Среда оказывает постоянное давление (pressure, кратко — press) на организм, вызывая в нем ответные реакции (другими словами, напряжение — strain) (рис.1).
3. Варьирование средовых факторов в пределах HR, или, другими словами, нормы реакции организма, не нарушает целостности системы организма. В случае одноклеточного организма внутриклеточный гомеостаз зависит от нормы реакции конкретного генотипа. Гомеостаз внутри многоклеточного организма обеспечивается совокупностью потенциальных возможностей генотипов (нормой реакции) составляющих его клеток. HR — величина переменная, зависящая от взаимодействия генотип – среда в каждый конкретный момент (см. рис. 2).
4. При выходе какого-либо средового фактора(ов) за пределы «нормы реакции» генотипа и HR (см. рис. 3 и 4), то есть за пределы возможностей организма поддерживать целостность, последний начинает испытывать запредельное давление среды. Ответ на такие изменения — комплекс специфических и неспецифических проявлений на уровне организма и сужение **HR** (см. рис. 4). Селье предложил выделять комплекс неспецифических изменений под названием «общий адаптационный синдром» (ОАС), позднее назвав его словом **стресс** [5].

5. Учитывая, что адаптационные способности клетки — элементарной единицы живого организма — зависят от ее генотипа (который, в свою очередь, во взаимодействии со средой определяет ширину HR), в основу определения понятия «стресс» должно быть положено генетическое понятие «норма реакции генотипа» — совокупности всех возможных фенотипических проявлений данного генотипа, каждый из которых представляет собой результат адаптации к конкретному сочетанию условий среды. Исходя из этого, **стрессом следует называть возникающую совокупность неспецифических признаков повреждения организма, когда возможностей его генотипа недостаточно, чтобы поддерживать устойчивое состояние системы организма.** Это отчасти схоже с определением стресса как «потери контроля над критическими для приспособленности параметрами», приводимым M. Del Giudice и соавторами («...stress occurs when a biological control system detects a failure to control a fitness-critical variable, which may be either internal or external to the organism») [24]. Однако следует быть крайне осторожными в интерпретации таких выражений. Если, например, говорить о стрессе у одноклеточных организмов, то может ли клетка (биологическая система) что-либо обнаруживать (детектировать) и, тем более, контролировать, особенно если это касается внешних переменных. Не следует приписывать клетке свойства многоклеточного организма с достаточно хорошо развитой нервной системой. Мы же не говорим, например, что магнит детектирует наличие железной стружки и, контролируя среду, располагает эти стружки вдоль магнитных линий. Так и клетка — просто функционирует: нормально или не нормально. Все остальное — это наша антропоцентрическая интерпретация.

В список неспецифических проявлений стресса следует включить **дестабилизацию генома** клеток стрессированного организма, которая выражается в повышении уровня мутагенеза, рекомбинации, транспозиций, хромосомных нарушений, подавлении репарации, эпигенетических метках [7, 23, 47–50]. Подобные изменения на генетическом уровне отражают повышение генетической изменчивости как соматических, так и половых клеток стрессированного организма [51]. Следствием становится снижение общей приспособленности организма, сужение его гомеостатического потенциала практически до нулевого значения, и ведет к гибели организма (см. рис. 4, а). Но если действие стрессоров заканчивается раньше, то часть как соматических, так и половых клеток пережившего стресс организма будет иметь измененные генотипы, другую «норму реакции» и, следовательно, гомеостатические интервалы (сначала, скорее всего, более узкие). Генетическая вариабельность потомства такого организма повышает вероятность последующего отбора в пользу наиболее приспособленных к новым условиям

генотипических вариантов. Возникают и распространяются новые генотипы, норма реакции которых (и ими определяемого HR) позволяет поддерживать гомеостаз организма в конкретных условиях. Именно такие (соответствующие новым условиям) организмы среда оставляет существовать. Происходящие изменения называют стресс-индуцированной эволюцией (SIE) [7]. Множество подобных данных получено на микроорганизмах (бактериях, дрожжах) и раковых клетках человека [52–54].

Большинство людей, достаточно субъективно, любят придавать возникающим изменениям направленность: прогресс, регресс, нейтральность. Избегая субъективности, я бы рекомендовал называть стресс-индуцированные изменения термином «**gress**» (от *лат.* — шаг, движение). Генетически измененное потомство, прошедшее отбор на соответствие новым условиям среды, следует рассматривать как «шаг» (*gress*) и неотъемлемое звено эволюционного процесса. При этом направленность может быть различна (см. рис. 4, b, 5).

Таким образом, давление (*press*) окружающей среды вызывает напряженное состояние (*strain*) в живом организме, ограниченное рамками HR. Это его нормальное состояние, называемое жизнью (см. рис. 1, 2). Состояние стресса (*stress*) возникает при выходе средовых условий за рамки HR организма, которое определяется нормой реакции его генотипа [41] (см. рис. 3, 4). Стресс, если он вовремя не заканчивается, всегда ведет к ускоренному старению и гибели организма. Наибольший интерес представляют ситуации, когда действие стрессора и, следовательно, стресс заканчиваются до гибели организма. Возрастание генетической изменчивости в клетках организма (в том числе в половых) вследствие стресса и последующий отбор в потомстве ведут к ускорению эволюционных преобразований (*gress*). Так как генотип для многоклеточного организма «эволюционирует» в ходе онтогенеза, под G_1 и G_2 следует понимать совокупность исходных генотипов или возникающих в нем *de novo* при стрессе (см. рис. 5).

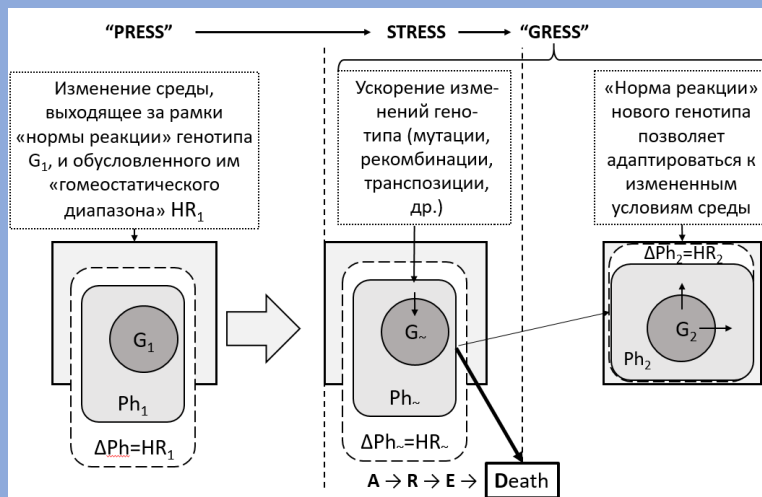


Рис. 5. Схематическое представление о стрессе как о реакции, потенциально ведущей к эволюционным преобразованиям (на примере одноклеточного организма). G_1 — генотип; Ph_1 — фенотип (конкретная реализация данного генотипа); $\Delta Ph=HR_1$ — возможные фенотипические модификации в рамках регуляторных изменений в геноме организма с генотипом G_1 , что соответствует понятию гомеостатического диапазона (HR) этого организма (HR_1); стресс — комплекс неспецифических генетических изменений, при выходе средовых условий за рамки HR конкретного организма, определяемого взаимодействием его генотипа с окружающей средой. A, R, E, D — стадии стресса: Alarm, Resistance, Exhaustion и **Death** соответственно; ~ — знак меняющихся генотипа, фенотипа и гомеостатического интервала; G_2 — прошедший отбор новый генотип, норма реакции которого позволяет организму приспособиться к измененным условиям среды. В дальнейшем именно он будет преимущественно размножаться. В популяции из множества как соматических, так и половых клеток возможно возникновение множества различающихся генотипов, из которых останутся только соответствующие новым условиям среды.

6. Практически любой фактор может в определенных условиях превратиться в стрессор, то есть фактор, индуцирующий стресс, и, наоборот, перестать быть стрессором. Стрессоры для разных особей в пределах одной группы животных могут быть различными, что зависит как от генетических различий между ними, так и от их индивидуального опыта.

7. Следует отличать использование термина «стресс» в значении состояния организма («...the set of physical and emotional changes the human body...» [55]) от понимания в значении процесса («Stress has in fact been described as a process that initiates and maintains allostasis» [56]). Если состояние стресса Селье описывает в виде **неспецифических** изменений, произошедших в организме под «прессом» внешних факторов, то ведущих к формированию стресса процессов может быть множество. Последнее определяется как спецификой действующих факторов (ставших стрессорами), так и уровнем изучения (на геномном уровне — это одни реакции, на уровне работы органов эндокринной системы — другие, а на уровне психических отклонений — третьи).
8. Нужно понимать, что Селье описывал стресс у млекопитающих. И в этом уже заложена специфика, по отношению к другим таксонам. Неспецифические ответные реакции на стрессоры у млекопитающих могут быть специфичны для представителей других таксонов. И признаки стресса, как и сами стрессоры, могут быть совершенно иными. То есть наполнение понятия «стресс» будет специфическим — в соответствии с таксономической принадлежностью объекта. Поэтому было бы неправильно абсолютизировать неспецифичность стресс-реакций, так как это приводит к популистским обобщениям, лишаящим термин научной значимости. Разумнее представляется вычленение некоего комплекса важных неспецифических компонентов, ограниченного рамками изучаемого таксона, что позволит более тщательно изучать именно стресс, не распыляясь по многим слишком общим направлениям.
9. Содержание понятия стресс изменяется при рассмотрении одноклеточных или многоклеточных организмов. Стресс одноклеточного организма (как состояние) — это неспецифические изменения фенотипа клетки, выходящие за пределы нормы реакции ее генотипа; стресс (как процесс) — неспецифические реакции, отличающие клетку под «прессом» среды от клетки в обычной для неё среде обитания. Большинство признаков стресса (неспецифических изменений) на уровне клетки являются общими для всех клеток. Для клеток в составе многоклеточного организма (в зависимости от специфики его организации) состояние стресса может существенно модулироваться различными организменными системами. Стресс на организменном уровне приобретает форму синдрома, неспецифичного в пределах определенной таксономической единицы (вид, род, класс и т. д.). Однако при анализе стресса у представителей разных таксонов придется уделить внимание специфике проявления стресса в каждом конкретном таксоне (как для состояния, так и для процессов).
10. Расширенное понимание термина стресс подразумевает его проявление на разных уровнях организации (геномном, клеточном, тканевом, системном, организменном,

популяционном), в разных филетических группах (табл. 1). Таксономическая принадлежность существенно отражается как на наборе факторов, так и на их характеристиках, превращающих их в стрессоры. Некоторые маркеры стресса могут быть общими для разных групп животных, например для млекопитающих (So_{mamm}) и птиц (So_{aves}), характерны изменение температуры, угнетение репродукции и иммунитета). Тем не менее стрессу (как неспецифическому синдрому) у других классов животных практически не уделяли достаточного внимания.

В печать

Таблица 1. Классификация стресса на примере подтипа позвоночных

Уровень	Подтип Позвоночные (Vertebrata)					
	S _{mamm}	S _{aves}	S _{rept}	S _{amph}	S _{icht}	S _{agna}
Популяционный (S _p)	Уменьшение приспособленности, снижение численности, аномалии поведения, изменения возрастной, половой и генетической структуры, другие неспецифические показатели (но могут быть специфичны в пределах каждого класса)					
				Sp _{amph} *		
Организменный (S _o)	Основные неспецифические признаки перечислены в трудах Г. Селье (Selye, 1936; 1950; 1975) и многих других (но могут быть специфичны в пределах каждого класса)					
		So _{aves} *				
Клеточный (S _c)	ER-стресс, ROS-стресс, изменения белков теплового шока, клеточных мембран, структурные перестройки генома, другие неспецифические изменения (но могут быть специфичны в пределах каждого класса)					
					Sc _{icht} *	

Примечание. S (stress) — стресс; p (population) — популяция; o (organismal) — организменный; c (cellular) — клеточный; mamm (Mammalia) — млекопитающие; rept (Reptilia) — рептилии; amph (Amphibia) — амфибии; icht (ichthyes) (Chondr- and Oste-) — рыбы (хрящевые и костистые); agna (Agnatha) — бесчелюстные. *Приведены отдельные примеры обозначения стресса, зависящие от таксономической принадлежности объекта и уровня изучения ответных реакций организма(ов). ER – эндоплазматический ретикулум; ROS – активные формы кислорода.

11. Организменный стресс является следствием клеточного и геномного стресса, в случае многоклеточного организма, охватывающим достаточно большое число его клеток. Популяционный стресс возникает, когда число стрессированных организмов в популяции превышает определенный предел, субъективно устанавливаемый и изменяемый людьми. В то же время, чем глубже уровень изучения (от популяций к отдельному организму и далее к клеткам и внутриклеточным процессам) — тем более неспецифичны признаки стресса. Расширение за счет введения многочисленных дополнительных терминов, таких как: дистресс, эустресс, сустресс, какостаз, аллостаз, гиперстаз [33, 36], «адаптивный гомеостаз» является контрпродуктивным.

12. Состояние стресса неразрывно связано с процессами дезинтеграции генома клеток-мишеней многоклеточного организма. Стресс — маркер структурной дестабилизации генома. И наоборот, усиление геномной нестабильности в клетках организма может служить признаком организменного стресса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. Е.В. Даев — концепция, дизайн, анализ данных, написание текста, обзор литературы, привлечение финансирования. Автор одобрил версию для публикации, а также согласился нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Источник финансирования. Работа частично поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН (№ 1021062411629-7-3.1.4).

Раскрытие интересов. Автор заявляет об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима. Все данные, полученные в ходе анализа литературы по тематике, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFO

Author contribution: E.V. Daev: experimental design, collecting and preparation of samples, GC–MS, data analysis, writing the main part of the text, literature review, making final edits, funding acquisition. The author have approved the version for publication and have also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that issues relating to the accuracy and integrity of any part of it are properly considered and addressed.

Funding sources: The study was partly supported by the State funding of the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (№ 1021062411629-7-3.1.4).

Disclosure of Interest: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

Data availability statement. ...

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Feynman RP. *Surely you're joking, Mr. Feynman: adventures of a curious character*. New York: WW Norton; 1997. 317 p.
2. Kültz D. Defining biological stress and stress responses based on principles of physics. *J Exp Zool A Ecol Integr Physiol*. 2020;333(6):350–358. doi: 10.1002/jez.2340 EDN: CILZSQ
3. Selye H. *From dream to discovery. On being scientist*. New York: McGraw-Hill; 1964.
4. Selye H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*. 1936;138:32–33. doi: 10.1038/138032a0
5. Selye H. *The story of the adaptation syndrome. (Told in the form of informal, illustrated lectures)*. Montreal: Acta; 1952.
6. Selye H. Confusion and controversy in the stress field. *J Human Stress*. 1975;1(2):37–44. doi: 10.1080/0097840X.1975.9940406
7. Mojica EA, Kültz D. Physiological mechanisms of stress-induced evolution. *J Exp Biol*. 2022;225(S1):jeb243264. doi: 10.1242/jeb.2432642022
8. Selye H. *The stress of life*. New York: McGraw-Hill Book Co; 1956.
9. Fortier C, Selye H. Adrenocorticotrophic effect of stress after severance of the hypothalamo-hypophyseal pathways. *Am J Physiol*. 1949;159(3):433–439. doi: 10.1152/ajplegacy.1949.159.3.433
10. Hoffmann, AA, Hercus, MJ. Environmental stress as an evolutionary force. *BioSci*. 2000;50(3):217–226. doi: 10.1641/0006-3568(2000)050[0217:ESAAEF]2.3.CO;2 EDN: LUFDR
11. Yarıbeygi H, Panahi Y, Sahraei H, et al. The Impact of stress on body function: a review. *EXCLI J*. 2017;16:1057–1072. doi: 10.17179/excli2017-480 EDN: YHFEJI

12. Sun S, Zhou J. Molecular mechanisms underlying stress response and adaptation. *Thorac Cancer*. 2018;9(2):218–227. doi: 10.1111/1759-7714.12579 EDN: YDWPAL
13. Selye H. *In vivo. The case for supramolecular biology presented in six informal, illustrated lectures*. Foreword: Albert Szent-Györgyi; New York: Liveright; 1967.
14. Eremina MA., Gruntenko NE. The neuroendocrine stress-response in insects: the history of the development of the concept. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(7):825–832. doi: 10.18699/VJ17.302 EDN: ZUCIIV
15. Sharma DK. Physiology of Stress and its Management. *J Med Stud Res*. 2018;1:001. doi: 10.24966/MSR-5657/100001
16. Harkness KL, Hayden EP, Lopez-Duran NL. Stress sensitivity and stress sensitization in psychopathology: An introduction to the special section. *J Abnorm Psychol*. 2015;124(1):1–3. doi: 10.1037/abn0000041
17. Kageyama K, Nemoto T. Molecular mechanisms underlying stress response and resilience. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9007. doi: 10.3390/ijms23169007 EDN: TPGPNR
18. Kolesnik EA. Kolesnik EA. Stress-reaction as a protective immune mechanism aimed at restoring the organism's homeostasis. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and healthcare*. 2020;(4):5–14. doi: 10.24411/2409-4102-2020-10401 EDN: MSNNTL
19. James KA, Stromin JJ, Steenkamp N, Combrinck ML. Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition. *Front Endocrinol*. 2023;14:1085950. doi: 10.3389/fendo.2023.1085950
20. Kyrou I, Tsigos C. Stress mechanisms and metabolic complications. *Horm Metab Res*. 2007;39(6):430–438. doi: 10.1055/s-2007-981462
21. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos GP. Stress: endocrine physiology and pathophysiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. editors. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
22. Ising M, Holsboer F. Genetics of stress response and stress-related disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):433–444. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.4/missing
23. Lempesis IG, Georgakopoulou VE, Papalexis P, et al. Role of stress in the pathogenesis of cancer (Review). *Int J Oncol*. 2023;63:124. doi: 10.3892/ijo.2023.5572 EDN: EYPHVX
24. Del Giudice M, Buck CL, Chaby LE, et al. What is stress? A systems perspective. *Integr Comp Biol*. 2018;58(6):1019–1032. doi: 10.1093/icb/icy114
25. Day TA. Defining stress as a prelude to mapping its neurocircuitry: No help from allostasis. *Prog Neuro-Pharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(8):1195–1200. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.08.005

26. Davies KJA. Adaptive homeostasis. *Mol Aspects Med.* 2016;49:1–7. doi: 10.1016/j.mam.2016.04.007
27. Fink G. 2016. Stress, definitions, mechanisms, and effects outlined: lessons from anxiety. In: Fink G, ed. *Stress: concepts, cognition, emotion, and behavior. Vol. 1. Handbook of stress series.* San Diego: Elsevier Inc.; 2016. P. 3–11. doi: 10.1016/B978-0-12-800951-2.00001-7
28. Selye H. *Stress without distress.* Philadelphia: Lippincott; 1974.
29. Selye H. *Stress in health and disease.* Boston (MA): Butterworths, Stoneham; 1976.
30. Fink G. Stress: concepts, definition and history. In: Reference module in neuroscience and biobehavioral psychology. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2017. P. 1–9. doi: 10.1016/B978-0-12-809324-5.02208-2 EDN: CLOCJP
31. Ishaque S, Khan N, Krishnan S. Physiological signal analysis and stress classification from VR simulations using decision tree methods. *Bioengineering.* 2023;10(7):766. doi: 10.3390/bioengineering10070766 EDN: RLQXYO
32. Patochkina NA, Komel'kova MV, Cejlikman OB, Lapshin MS. *Stress: psychological, biochemical and physiological aspects: a tutorial.* Chelyabinsk: Publishing center of SUSU; 2017. (In Russ).
33. Lu S, Wei F, Li G. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress.* 2021;5(6):76–85. doi: 10.15698/cst2021.06.250 EDN: PBWDTK
34. Coffman JA. Chronic stress, physiological adaptation and developmental programming of the neuroendocrine stress system. *Future Neurol.* 2020;15(1):FNL39. doi: 10.2217/fnl-2019-0014 EDN: LRTWSG
35. Markel' AL. *Behavior, stress and evolution.* Moscow: PROMEDIA; 13 p. (In Russ).
36. Stanojlović O, Šutulović N, Mladenović D, et al. Neurophysiology of stress - from historical to modern approach. *Medicinska istaživanja.* 2022;55(1):51–57. doi: 10.5937/medi55-37829
37. Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, et al. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(5):1291–1301. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.02.003
38. Mel'nikova ML. *Psychology of stress: theory and practice: teaching aid.* Maksimova LA, editor. Ekaterinburg: UGPU; 2018. (In Russ.)
39. Bernard C. Lectures on the phenomena of life common to animals and plants. In: Hoff HE, Guillemin R, Guillemin L. *Trans (1878). Vol. 1.* Springfield (IL): Charles C Thomas; 1974.
40. Cannon WB. *The wisdom of the body.* New York: W.W. Norton and Co., Inc.; 1932. doi: 10.1097/00000441-193212000-00028
41. Johannsen W. The genotype conception of heredity. *The American Naturalist.* 1911;45(531):129–159. doi: 10.1086/279202

42. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015;160(5):816–827. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010 EDN: XMLPPD
43. Chatterjee N., Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58(5):235–263. doi: 10.1002/em.22087 EDN: VOQYVV
44. Horne SD, Chowdhury SK, Heng HHQ. Stress, genomic adaptation, and the evolutionary trade-off. *Front Genet*. 2014;(5):92. doi: 10.3389/fgene.2014.00092 EDN: SOYGNT
45. Erol A. Genotoxic stress-mediated cell cycle activities for the decision of cellular fate. *Cell Cycle*. 2011;10(19):3239–3248. doi: 10.4161/cc.10.19.17460
46. Bonetti Valente V, de Melo Cardoso D, Kayahara GM, et al. Stress hormones promote DNA damage in human oral keratinocytes. *Sci Rep*. 2021;11:19701. doi: 10.1038/s41598-021-99224-w
47. Parsons PA. Evolutionary rates: effects of stress upon recombination. *Biol J Linn Soc*. 1988;35(1):49–68. doi: 10.1111/j.1095-8312.1988.tb00458.x EDN: XWLFQN
48. Fischman HK, Kelly DD. Chromosomes and stress. *Int J Neurosci*. 1999;99(1-4):201–219. doi: 10.3109/00207459908994325 EDN: LOCMLT
49. El-Refaiy AI, El-Desouki NI, Abdel-Azeem H, Elbaely MM. Cytogenetical study on the effect of immobilization stress on albino rat and the ameliorative role of diazepam. *Curr Sci Int*. 2017;6(4):900–907.
50. Pappalardo AM, Ferrito V, Biscotti MA, et al. Transposable elements and stress in vertebrates: An overview. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1970. doi: 10.3390/ijms22041970 EDN: UBEXGE
51. Daev EV. Genetic aspects of stress neuroendocrinology. In: Penkava NS, Haight LR, editors. *Neuroendocrinology research developments*. Hauppauge, New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2010. P. 119–133.
52. Galhardo RS, Hastings PJ, Rosenberg SM. Mutation as a stress response and the regulation of evolvability. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2007;42(5):399–435. doi: 10.1080/10409230701648502
53. Fitzgerald DM, Rosenberg SM. What is mutation? A chapter in the series: How microbes “jeopardize” the modern synthesis. *PLoS Genet*. 2019;15(4):e1007995. doi: 10.1371/journal.pgen.1007995 EDN: TQTPWN
54. Pribis JP, Zhai Y, Hastings PJ, Rosenberg SM. Stress-induced mutagenesis, gambler cells, and stealth targeting antibiotic-induced evolution. *mBio*. 2022;13:e01074–22. doi: 10.1128/mbio.01074-22
55. Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. *Stress*. 2007;10(2):109–120. doi: 10.1080/10253890701288935
56. Ramsay DS, Woods SC. Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation. *Psychol Rev*. 2014;121(2):225–247. doi: 10.1037/a0035942

ОБ АВТОРЕ

Даев Евгений Владиславович, д-р биол. наук; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID: 0000-0003-2036-6790; eLibrary SPIN: 8926-6034; e-mail: st004838@mail.spbu.ru

AUTHOR INFO

Eugene V. Daev, Dr. Sci. (Biology); address: 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0003-2036-6790; eLibrary SPIN: 8926-6034; e-mail: st004838@mail.spbu.ru

В печать