

E.B. Shustov, V.S. Novikov, S.V. Okovityi, V.C. Bolotova, N.O. Selizarova, A.E. Kim

PATHOGENETIC MECHANISMS OF UNDUE FATIGUE AND MAIN DIRECTIONS OF ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Evgeniy Shustov – Chief Researcher, the Institute of Toxicology of Federal Medical Biological Agency of Russia, professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, member of the Russian Academy of Natural Sciences, Winner of the State Prize of the Russian Federation in Science and Technology, Doctor of Medicine, professor, St. Petersburg; **e-mail: shustov-msk@mail.ru.**

Vasily Novikov – vice-president of the Russian Academy of Natural Sciences, chairperson of the section of interdisciplinary problems of science and education of the Russian Academy of Natural Sciences, a recipient of the State Prize in Science and Engineering, Honored Science Worker, member of the Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Medicine, professor, St. Petersburg; **e-mail: raen.vsn@mail.ru.**

Sergey Okovityi – head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, Doctor of Medicine, professor, St. Petersburg; **e-mail: sergey.okovityi@pharminnotech.com.**

Vera Bolotova – senior lecturer, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, PhD in Pharmaceutical Sciences, St. Petersburg; **e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com.**

Natalya Selizarova – senior lecturer, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, PhD in Pharmaceutical Sciences, St. Petersburg; **e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com.**

Alexey Kim – teacher, the Department of Pathologic Physiology, S.M. Kirov Military Medical Academy, PhD in Medicine, St. Petersburg; **e-mail: alexpann@mail.ru.**

We look at the factors significantly affecting the mechanisms of developing undue fatigue – concurrent conditions, working conditions, individual characteristics of the body (immunity, reactivity of vegetative and endocrine regulation, resistance to psychoemotional stress, adaptive capability, fitness, resistance to a wide range of adverse effects, capacity of mitochondrial oxidation and antioxidant protection systems, provision of energy and plastic substrates, vitamins and microelements, etc.). The development of asthenia significantly increases the fatigue. We demonstrate that the level of fatigue reflects the balance between energy consumption and emergency recovery mainly characterized by the intensity of mitochondrial reactions of ATP synthesis, lactate and ammonia utilization, gluconeogenesis, support of adaptive protein synthesis and stabilization of cytoplasmic and subcellular membranes. These processes determine the directions of pharmacological correction of undue fatigue, the prevention of rapid consumption of functional, regulatory and substrate body reserves during prolonged or intensive activity.

Keywords: adaptation; asthenia; recovery; deadaptation; preventive use; productivity; stress; fatigue; pharmacological correction.

Е.Б. Шустов, В.С. Новиков, С.В. Оковитый, В.Ц. Болотова, Н.О. Селизарова, А.Е. Ким

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕННОЙ УТОМЛЯЕМОСТИ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Евгений Борисович Шустов – главный научный сотрудник Института токсикологии Федерального медико-биологического агентства России, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета МЗ

РФ, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург; **e-mail: shustov-msk@mail.ru.**

Василий Семенович Новиков – вице-президент РАЕН, председатель Секции междисциплинарных проблем науки и образования, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РФ, академик, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург; **e-mail: raen.vsn@mail.ru.**

Сергей Владимирович Оковитый – зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет МЗ РФ», доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург; **e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com.**

Вера Цезаревна Болотова – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, кандидат фармацевтических наук, г. Санкт-Петербург; **e-mail: vera.bolotova@pharminnotech.com.**

Наталья Олеговна Селизарова – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, кандидат медицинских наук, г. Санкт-Петербург; **e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com.**

Алексей Евгеньевич Ким – преподаватель кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, кандидат медицинских наук, г. Санкт-Петербург; **e-mail: alexpann@mail.ru.**

В статье анализируются факторы, оказывающие существенное влияние на механизмы формирования состояния повышенной утомляемости – сопутствующие заболевания, особенности условий выполнения работы, индивидуальные особенности организма (состояние иммунитета, реактивность вегетативной и эндокринной регуляции, резистентность к психоэмоциональным стрессовым воздействиям, адаптационные возможности, уровень тренируемости, уровень устойчивости к широкому спектру неблагоприятных воздействий, мощность систем митохондриального окисления и антиоксидантной защиты, обеспеченность энергетическими и пластическими субстратами, витаминами и микроэлементами и т.д.). Формирование астенических состояний существенно повышает утомляемость организма. Показано, что уровень утомляемости отражает баланс между процессами энергозатрат и экстренного восстановления, существенной стороной которого является мощность митохондриальных реакций синтеза АТФ, утилизации лактата и аммиака, глюконеогенеза, поддержки адаптивного протеинсинтеза и стабилизации цитоплазматических и субклеточных мембран. Указанные процессы определяют направления фармакологической коррекции повышенной утомляемости, профилактики быстрого истощения функциональных, регуляторных и субстратных резервов организма в процессе длительной или интенсивной деятельности.

Ключевые слова: адаптация; астения; восстановление; дезадаптация; профилактическое применение; работоспособность; стресс; утомление; фармакологическая коррекция.

Введение

Для здоровых людей в повседневной жизни характерны, в основном, нагрузки малой мощности и лишь эпизодически – умеренной и большой. Однако под влиянием длительной гипокинезии, заболеваний нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем индивидуальные величины работоспособности снижаются пропорционально влиянию выраженности этих факторов. Соответственно, предъявляемые организму обычные производственные или (при выраженном патологическом состоянии) даже бытовые нагрузки низкой мощности переходят по энергозатратам в более высокие категории и становятся трудновыполнимыми или невыполнимыми. Подобный же сдвиг может иметь место и у здоровых людей, выполняющих работу в осложненных условиях (снижение PO_2 , высокая температура среды, например, работа шахтеров, сталеваров и др.), когда функция кардиореспираторного аппарата предельно мобилизована при нагрузках значительно меньшей интенсивности. Он характерен и для видов деятельности человека, где имеются предельные физические и психические перегрузки т.е. стресс (интенсивные занятия спортом, операторская деятельность в режиме максимальной скорости реакций, работа в условиях гипоксии, гипертермии, комплексное воздействие неблагоприятных факторов полета и др.).

Усталость всегда сопровождает виды деятельности человека, где имеются предельные физические и психические перегрузки (стресс), зависящие от их длительности и интенсивности (марафонский бег, лыжные гонки, восхождение на горные вершины, выполнение боевых заданий, связанных с длительными переходами, бегом, плаванием, поднятием тяжестей, работа шахтеров, сталеваров, операторская деятельность в режиме максимальной скорости реакций, работа в условиях гипоксии, комплексное воздействие неблагоприятных факторов космических полетов и др.). Причиной трудностей выполнения перечисленных видов деятельности могут быть определенные факторы, лимитирующие общую и специальную работоспособность. У каждого человека в ходе длительных и интенсивных нагрузок набор действующих на него факторов, влияющих на способность поддерживать длительное время заданное качество и интенсивность деятельности, существенно варьирует, что обеспечивает и вариативность работоспособности человека в конкретных условиях.

Воздействуя на организм лекарственными веществами и фармнутриентами, можно значительно улучшить количественные и качественные характеристики деятельности и повысить скорость, силу, выносливость, координацию, внимание, облегчить и ускорить формирование новых навыков в процессе тренировки, ускорить восстановление после предыдущих эпизодов деятельности, сохраняя здоровье и, по крайней мере, не ухудшая качество жизни человека.

Цель данной статьи – на основе анализа патогенетических механизмов формирования состояния повышенной утомляемости обосновать целесообразность применения отдельных фармакологических препаратов, способствующих поддержанию высокой работоспособности человека.

Механизмы формирования утомления. Утомляемость и истощение

Интенсивная или длительная работа ведет к развитию утомления, характеризующемуся ухудшением количественных и качественных показателей работы и дискоординации физиологических функций, повышающих физиологическую стоимость работы. Одной из причин утомления является недостаточность процессов восстановления физиологических затрат, вызванных работой или ее сочетанием с неблагоприятным влиянием производственных или экстремальных факторов среды [13]. Воздействуя на факторы, лимитирующие общую и специальную работоспособность, с помощью лекарственных средств можно значительно ускорить адаптацию к неблагоприятным воздействиям, повысить скорость, силу, выносливость, координацию и внимание, облегчить и ускорить формирование новых навыков в процессе профессиональной деятельности и сохранить здоровье [16; 19; 20; 21].

Утомление – это совокупность временных изменений в физиологическом и психическом состоянии человека, развивающихся в результате напряженной или продолжительной деятельности и ведущих к ухудшению количественных и качественных показателей работы и дискоординации физиологических функций, повышающих физиологическую стоимость работы. В самой общей форме утомление может быть охарактеризовано как обратимое нарушение физиологических и биохимических компонентов гомеостаза, которое компенсируется в послерабочем периоде [1]. Утомление связано с исчерпанием резервных возможностей организма продолжать работу. Характер нарастания утомления и его конечная величина зависят от индивидуальных особенностей организма, психоэмоционального состояния, особенностей режима нагрузок, внешних условий выполнения нагрузок [6].

В литературе встречаются различные термины, связанные с утомлением и его видами, – *легкое утомление, острое утомление, перенапряжение, перетренированность, переутомление*, однако границы между этими понятиями достаточно часто остаются размытыми. Поэтому мы посчитали целесообразным включить в данный раздел классификацию проявлений утомления (табл. 1).

Классификация проявлений утомления

Вид утомления	Проявление утомления
Легкое утомление	Развивается после незначительной по объему и интенсивности мышечной работы. Проявляется субъективным чувством усталости. Работоспособность, как правило, не снижена.
Острое утомление	Развивается при предельной однократной физической нагрузке. Проявляется слабостью, бледностью лица, тахикардией, повышение систолического АД на 40–60 мм рт. ст. при снижении диастолического АД до уровня 40–60 мм рт. ст. Работоспособность и мышечная сила резко снижены.
Перенапряжение	Остро развивающееся состояние после однократной предельной нагрузки на фоне сниженного функционального состояния организма. Проявляется выраженной слабостью, вялостью, головокружением, иногда обморочным состоянием, нарушениями координации движений, тахикардией, изменениями АД, нарушениями ритма сердца.
Перетренированность	Развивается при неправильно построенном режиме тренировок (перегрузка, недостаточный отдых). Проявляется нервно-психическими сдвигами, ухудшением ранее достигнутых результатов, различными нарушениями сердечнососудистой и нервной систем, снижением сопротивляемости организма к инфекциям.
Переутомление	Патологическое состояние. Наблюдается при чрезмерных физических нагрузках у лиц с неустойчивой нервной системой. Проявления похожи на свойственные перетренированности, но более четко выражены. Люди в состоянии переутомления апатичны, их не интересуют результаты. Нарушен сон, появляются боли в сердце, расстройства пищеварения, половой функции, тремор пальцев.

Источник: сост. по [12; 14; 17; 31].

Утомление любой степени, вплоть до переутомления, является временным и обратимым состоянием, четко привязанным по времени к факту выполнения интенсивных или избыточно длительных нагрузок. Оно не является диагнозом, проходит самостоятельно после полноценного отдыха, и у здорового человека не требует применения каких-либо средств фармакологической коррекции. Состояния перетренированности и переутомления требуют применения организационных мер – коррекции режима труда и отдыха, изменения интенсивности и длительности нагрузок, возможно – оптимизации питания и водопотребления, а при сочетании нагрузки с другими неблагоприятными факторами внешней среды – профилактики их воздействия.

Утомляемость (или подверженность быстрому утомлению) связана с такими индивидуальными особенностями человека, как физическое развитие и состояние здоровья, возраст, интерес к работе, мотивация, волевые черты характера, адаптационный потенциал, эффективность систем восстановления. Из внешних факторов среды большое значение имеют микроклимат, состав воздуха и наличие в нем химических примесей, шум, вибрация, электромагнитные поля и т.д. [4]. Повышенная утомляемость – это сравнительная характеристика по отношению к другим людям, выполняющим в тех же условиях аналогичную деятельность. Как правило, оценивается при повторном предъявлении нагрузки, ее возникновение характеризует нарушение здоровья или отклонения от оптимального состояния различных функциональных систем организма, серьезный сбой в согласованной работе регуляторных систем (нервной, эндокринной, иммунной, цитокиновой), низкую эффективность механизмов

восстановления. Может быть следствием воздействия на человека принимаемых им лекарственных препаратов (седативных, транквилизаторов, нейролептиков, снотворных, некоторых антидепрессантов, противоэпилептических, противоаллергических, антигипертензивных, антиангинальных, противоаритмических и отдельных представителей других групп). Быстрое формирование повышенной утомляемости при исходно нормальных показателях работоспособности называют истощаемостью.

Механизмы формирования истощаемости связаны с формированием медиаторного дисбаланса мозга, дефицита трофических регуляторных влияний, нарушениями транспорта кислорода, низкой эффективностью механизмов генерации АТФ (в первую очередь – митохондриальных), низким адаптационным потенциалом организма, замедленной скоростью протекания процессов утилизации шлаков обмена и восстановительных синтезов, а также низким уровнем потребления субстратов и кофакторов (витаминов, минералов и микроэлементов) энергетического и пластического обмена [2; 7; 21; 27]. Длительная нагрузка, приводящая к развитию утомления, вызывает определенные сдвиги (замедление) в пейсмекерной организации ритмической активности различных физиологических функций, в частности, сердечного ритма, показателя кислорода ткани различных участков головного мозга, поверхностной электромиограммы мышц. Изменения пейсмекерной активности, сохраняющиеся на протяжении периода отдыха, снижают эффективность механизмов восстановления работоспособности и будут способствовать кумуляции утомления и повышению физиологической стоимости работы (то есть формированию хронического утомления и переутомления) [3]. Установлено, что астенические состояния сопровождаются повышением чувствительности организма к стрессогенным воздействиям и снижают общую резистентность организма [26]. При интенсивных физических нагрузках часто возникают нарушения регуляции симпатoadренальной системы – не адекватная интенсивности нагрузки ее гиперактивация на начальных этапах с быстрым истощением и срывом вегетативного обеспечения предельной физической работоспособности [5]. В частности, отмечено снижение секреции тропных гормонов гипофиза (АКТГ, ТТГ, СТГ, ФСГ) с увеличением секреции пролактина. Наряду с этим было показано снижение (а для некоторых тканей – резкое повышение) чувствительности тканей к глюкокортикоидам и изменение плотности их рецепторов. Не менее важное значение для оптимального протекания метаболических процессов имеют адаптивные изменения уровня инсулина. У астенизированных лиц, как правило, происходит снижение реактивности секреции инсулина, а следовательно, не адекватная метаболическим потребностям регуляция углеводного обмена. Характерное для астенического синдрома состояние гипоактивации часто проявляется гипокинетическим типом гемодинамики, что затрудняет эффективное кровоснабжение тканей при повышении их метаболической потребности в кислороде и субстратах при физических или иных нагрузках. Типичные для астенических состояний особенности нейроэндокринной и вегетативной регуляции могут существенно влиять не только на физиологические и биохимические механизмы резистентности организма к экстремальным воздействиям, но и на эффективность фармакологических средств поддержания работоспособности и жизнедеятельности в таких условиях. При выраженном утомлении происходит угнетение реакций энергетического и пластического обмена из-за снижения активности некоторых ферментов. В частности, высоко чувствительны к утомлению такие ферменты цикла Кребса, как малат- и изоцитратдегидрогеназы, рибосомальные ферменты протеинсинтеза. Необходимость выполнения физических нагрузок в таких условиях сопровождается резкой активацией катаболизма белков, в том числе и мышечных. На фоне утомления установлено снижение активности физиологической антиоксидантной системы, что способствует активации процессов перекисного и свободнорадикального окисления и вторичным

метаболическим нарушениям, которые будут снижать метаболическую резистентность организма к гипоксии, гипертермии, интенсивным физическим нагрузкам [15].

При работе максимальной мощности утомление связано с несостоятельностью центрального механизма организации и координации движений такого темпа: происходит самоограничение интенсивности потока импульсов с помощью короткоаксонных вставочных нейронов ГАМК-эргической природы, торможения передачи сигналов в синапсах вследствие тормозных пресинаптических рецепторов, остаточной деполяризации электровозбудимых мембран и развития парабриоза. При работе субмаксимальной мощности основную роль в генезе утомления играет дальнейшая неспособность организма компенсировать изменения как местного (в работающих мышцах), так и общего гомеостаза (выраженная лактацидемия, ацидоз, гипогликемия, обеднение запасов гликогена в мышцах и печени, снижение ударного объема сердца). При работе большой мощности скорость развития утомления зависит от состояния кардиореспираторной системы и способности организма длительно компенсировать нарастающие сдвиги кислотно-основного состояния, гипогликемию, нарушения терморегуляции. При работе умеренной мощности развивающееся утомление связано с истощением углеводного резерва и нарушением питания мозга, накоплением метаболитов и ухудшением функции митохондрий, нарушениями терморегуляции и способности поддерживать гомеостатические механизмы. С истощением этой способности, в том числе резервов кардиореспираторной системы, и связана невозможность дальнейшего выполнения и прекращение работы.

При утомлении накапливающиеся в ходе выполнения физических нагрузок в мышцах продукты деградации АТФ снижают активность миофибриллярной АТФазы, контролирующей преобразование химической энергии в механическую работу. Уменьшается активность ферментов аэробного окисления и нарушается сопряжение окисления с ресинтезом АТФ. Цикл Кребса при интенсивных нагрузках не может полностью обеспечить потребность мышц в энергии. Возникающий дефицит АТФ растормаживает ключевой гликолитический фермент фосфофруктокиназу, что обеспечивает активацию анаэробного гликолиза, который, хотя и представляет собой значительно менее экономичный способ производства энергии, но, зато благодаря высокой скорости реакций, может дать в единицу времени больше энергии, чем окислительное фосфорилирование. Происходит компенсаторное усиление гликолиза, сопровождающееся лактацидозом. Накопление молочной кислоты и связанный с ней ацидоз является одним из основных факторов, снижающих физическую работоспособность. Следовательно, для поддержания работоспособности необходимо устранение образующегося лактата [8].

Одним из путей утилизации лактата является его окисление в митохондриях активно работающих мышц в интервалах между их сокращениями [9], однако мощность такого пути является относительно небольшой. При нагрузках максимальной и субмаксимальной мощности, статических нагрузках какого-либо практически значимого окисления лактата в мышцах не происходит, скорость анаэробного гликолиза резко преобладает над скоростью цикла Кребса. При динамических нагрузках большой мощности часть лактата успевает окислиться в работающих мышцах, но абсолютное большинство его накапливается и выделяется в кровь. Перенос лактата из мышечных клеток через клеточную мембрану осуществляется особым переносчиком с максимально возможной скоростью 4–5 мМ/мин. По достижении этого предела дальнейшее увеличение продукции лактата в мышцах не вызывает его повышения в крови, что и наблюдается при максимальных физических нагрузках. С кровью лактат поступает в другие органы, где и утилизируется. Естественно, чем эффективнее утилизация лактата, тем меньше повышается его содержание в крови и тем легче осуществляется его перенос из работающих мышц. До 5% образующегося лактата может окисляться неработающими мышцами и сердцем. Еще 50%

продуцируемого лактата может утилизироваться в печени, преимущественно в реакциях глюконеогенеза. Значительная часть лактата будет утилизироваться почками. Глюконеогенез обеспечивает поддержание физической работоспособности не только за счет утилизации лактата, но и предотвращения его образования в мышцах из пирувата благодаря связанному с глюконеогенезом глюкозо-аланиновому циклу Фелига.

Образующийся в мышцах пируват вместо дальнейшего превращения в лактат трансаминируется в реакции с глутаматом в аланин. Затем аланин, не оказывающий отрицательного влияния на работоспособность, выделяется в кровь, переносится в печень, где превращается опять в пируват (при участии фермента АЛТ, уровень которого при физических нагрузках повышается), вступающий на путь глюконеогенеза. Около 90% всего аланина крови вступает на путь глюконеогенеза. Среди всех аминокислот именно аланин обеспечивает самый высокий темп глюконеогенеза в печени, одновременно стимулируя секрецию в кровь активатора глюконеогенеза – глюкагона. Кроме того, аланин активирует и глюконеогенез из лактата [23].

При менее интенсивных, но продолжительных нагрузках к прекращению физической работы приводит, наряду со снижением запаса гликогена в работающих мышцах, общее истощение углеводных запасов в организме, прежде всего – в печени. При нагрузках продолжительностью 2–4 часа расходуется 75–85% гликогена печени. Важно отметить такой факт, что при тренировках на выносливость происходит постепенное повышение содержания гликогена как в скелетных мышцах, так и печени, а также повышение мощности ферментов глюконеогенеза. Основными субстратами глюконеогенеза при длительных нагрузках являются лактат (40% ресинтезируемой глюкозы), аланин (18% ресинтезируемой глюкозы), глицерол (до 20%) и глутамин (только в почках, через промежуточный этап образования α -кетоглутарата, до 20% ресинтезируемой глюкозы).

Процесс восстановления работоспособности после нагрузок протекает по типу постепенно повышающейся затухающей синусоидальной кривой, когда фазы прироста работоспособности (суперкомпенсация) чередуются с фазами повторного ее снижения. В работе [25] было показано, что фазы метаболической суперкомпенсации характеризуются прежде всего сверхвосстановлением энергетического потенциала организма, в частности содержания гликогена в мышцах и печени, эффективности продукции АТФ митохондриями [28].

Восстановление мощности окислительного фосфорилирования, сниженной в состоянии утомления, представляет собой основную задачу периода восстановления. Это объясняется необходимостью значительных энергетических затрат на различные восстановительные синтезы: ферментов и структурных белков [18; 32], фосфолипидов мембран, гормонов, гликогена и др. Все эти синтезы при развитии утомления подавляются вследствие дефицита энергии [11]. В результате накопления гидроперекисей липидов нарушается структура митохондриальных мембран, нарастает разобщение окислительного фосфорилирования.

Именно повышенная утомляемость и истощаемость являются объектом воздействия различных профилактических методов и средств коррекции функционального состояния человека.

Астения и утомляемость

Необходимо учитывать, что длительно существующая (несколько месяцев и более) повышенная утомляемость является признаком другого клинического состояния – *астении*. Под астенией понимают длительно протекающее состояние повышенной утомляемости с частой сменой настроения, раздражительной слабостью, истощаемостью, гиперестезией, слезливостью, вегетативными нарушениями и расстройствами сна. В основе астении лежит низкая адаптация к стрессовым ситуациям (часто генетически детерминированная), с множественными расстройствами гомеостаза и нарушениями деятельности многих органов и систем (сердечно-

сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мышечной, центральной и вегетативной нервной, а также эндокринной, медиаторной и иммунной). В роли провоцирующих факторов, вызывающих астенические состояния, выступают стрессовые ситуации (физические или психические перегрузки), влияние неблагоприятных климатических и гелиофизических факторов, вибрация, воздействия высокочастотных электромагнитных полей, острые вирусные респираторные или очаговые инфекции (особенно часто – тонзиллиты и фарингиты, синуситы, кариес), хронические интоксикации, в том числе алкогольные, хронический болевой синдром, черепно-мозговые травмы, анемии, внутриутробная гипоксия плода и родовые травмы, возрастные изменения гормонального статуса и мозгового кровообращения, гипокинезия. В отличие от утомляемости не астенического характера, при астении не просматривается связь ее развития с физическими нагрузками.

Выделяют две ведущие клинические формы астении: гиперстеническую и гипостеническую, а также особые клинко-этиологические формы астении. Гиперстеническая форма характеризуется ослаблением процессов внутреннего торможения, в результате чего на первый план выступают проявления раздражительности, повышенной возбудимости, гневливости, несдержанности, нетерпеливости. Люди жалуются на постоянное чувство внутренней напряженности, беспокойства, неспособность сдерживать себя, ждать. Чувство усталости, особенно заметное при неудачах, резко сменяется подъемом работоспособности при удачных результатах деятельности. Лица с гиперстенической формой астении страдают расстройствами сна (кошмарные сновидения, невозможность заснуть, отсутствие освежающего эффекта сна и наличие чувства тревоги, раздражительности). Из вегетативных нарушений для этой формы астении характерны тахикардия, повышение артериального давления, повышенная потливость.

Гипостеническая форма астении (или синдром истощения) характеризуется развитием охранительного торможения, понижением корковой возбудимости. Наиболее яркими симптомами являются общая слабость, истощаемость и усталость. Продолжение привычной деятельности требует большого напряжения. Уже к середине дня больные не способны нормально работать, а после работы чувствуют полную неспособность что-либо делать, развлекаться или читать. Характерна постоянная сонливость. Настроение снижено, носит оттенок апатии. На фоне нервного и физического бессилия возникают кратковременные состояния раздражения по поводу собственной непродуктивности и столкновения с окружающими, после чего наступает еще большая усталость, адинамия, сопровождаемая слезами обиды.

На практике часто отмечается переход от гиперстенического и гипостеническому типу клинической картины. Такой переходный тип называется раздражительной слабостью. Он сочетает в себе отдельные признаки как гиперстенического, так и гипостенического типа астении. Особые формы астении различаются по клинко-этиологическим признакам, механизмами патогенеза и провоцирующим факторам (табл. 2) [24].

Истинные астенические состояния – всегда длительные. Но в клинической практике часто могут встречаться достаточно кратковременные (несколько дней, до 3–4 недель) обратимые проявления гипостенического типа – астенические реакции. Они всегда ситуационно обусловлены и проходят самостоятельно, после полноценного отдыха, нормализации режима труда и отдыха, налаживании полноценного питания и не требуют приема фармакологических средств. Ускоряют процессы восстановления при астенических реакциях дополнительный прием витаминов и микроэлементов, аминокислотных комплексов, адаптогены в половинных разовых дозах.

Таблица 2

Характеристика особых клинико-этиологических форм астении

Форма астении	Проявления	Ключевые механизмы патогенеза	Провоцирующие факторы
Информационная астения	Высокая умственная утомляемость, потеря концентрации внимания, нарушения сна.	Нарушения пейсмекерных механизмов мозга, сбой циркадианных ритмов, гиподинамия.	Работа с информационными потоками, режим труда и отдыха, смена часовых поясов.
Соматогенная (экзогенно-органическая) астения, синдром раздражительной слабости	Неустойчивость настроения, раздражительность, слабость, утомляемость, вегетативные нарушения; обратимость симптоматики.	Слабость механизмов торможения и восстановления. Неадекватная реакция эндокринной и вегетативной систем на нагрузки. Сбой цитокиновых механизмов. Дефицит витаминов и микроэлементов. Аутоинтоксикация шлаками обмена.	Хронические заболевания ЖКТ, онкология, последствия черепно-мозговых травм, острые инфекции, анемии, нарушения питания, хронические нарушения мозгового кровообращения, хронический болевой синдром.
Эндогенная астения	Апатия, отсутствие мотивации. Низкий уровень когнитивных возможностей.	Недостаточность механизмов активации. Нарушение трофических процессов и механизмов энергопродукции в нейронах. Дефицит витаминов и микроэлементов, дисбаланс аминокислот мозга.	Вынужденная активность, не соответствующая уровню возможностей организма.
Цереброгенная астения	Выраженная истощаемость, когнитивные нарушения, очень низкая работоспособность, наличие очаговой неврологической симптоматики	Выпадение функций отдельных групп нейронов, нарушения внутрицентральных отношений. Недостаточность нейропептидного звена регуляции. Нарушения ликвородинамики.	Верифицированные поражения головного мозга (ЧМТ, нейроинфекции, нейроинтоксикации, нейродегенеративные заболевания). Электромагнитные и вибрационные воздействия
Постинтоксикационная астения	Постепенно нормализующаяся динамика признаков угнетения ЦНС от комы до гипостенического течения астении.	Определяется спецификой токсиканта. Типичным является активация апоптоза, нарушение трофики, перекисное окисление липидов.	Верифицированный факт интоксикации нейротропными соединениями в анамнезе
Резидуальная астения	Только для детского возраста. Сочетание эмоциональных и когнитивных нарушений с расстройствами мелкой моторики.	Органические нарушения головного мозга в пренатальном или раннем постнатальном периоде. Дисбаланс аминокислот в мозге.	Внутриутробная гипоксия плода, родовые травмы, нейроинфекции в детском возрасте, нарушения ликвородинамики.
Психогенная (психогенно-реактивная) астения, неврастения, астения напряжения, адаптационная астения	Тревожность, мнительность, срывы поведения, нарушения сна, рассогласование биологических ритмов, головная боль напряжения, вегетативные нарушения, утомляемость, нарушения внимания и памяти.	Перенапряжение и истощение активационных механизмов, хронический стресс, формирование «образа астении». Гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Дефицит витаминов и микроэлементов.	Психотравмирующие ситуации, частые негативные эмоциональные реакции, интенсивные нагрузки, лишение сна. Несоответствие личностных возможностей требованиям действительности.

Окончание таблицы

Эндогенная витальная астения (юношеская астеническая несостоятельность)	Возраст 14–20 лет. Прогрессирующее падение успеваемости, умственная утомляемость, разбитость, нарушения памяти, трудности осмысления материала.	Медиаторный и нейропептидный дисбаланс. Может маскировать простой дебют шизофрении.	Наследственно-генетическая предрасположенность. Гормональная перестройка подросткового возраста. Несоответствие нагрузок уровню возможностей организма.
Астено-депрессивный синдром (астеническая депрессия)	Сочетание гипостенических проявлений астении с нарастающими признаками плохого настроения, депрессии, особенно в утреннее время. Нарушения сна.	Медиаторный дисбаланс, нарушение энергопродуцирующих механизмов нейронов	Длительный эмоциональный стресс, посттравматические стрессовые расстройства.
Астено-вегетативный синдром (нейроциркуляторная дистония)	Сочетание астенических и вегетативных проявлений.	Нарушения цитокинового каскада, нейроэндокринной регуляции	Инфекционные и аутоиммунные заболевания, обострение хронических заболеваний. Анемия. Повышение нагрузок.
Конституциональная астения	Грацильный соматотип. Неполноценность вегетативной регуляции (обмороки, головокружения, аритмии), инфантилизм половой сферы. Повышенная мнительность, не переносят напряжения.	Наследуемая низкая чувствительность к ростковым факторам и нейrogормонам. Нарушение трофики нервной системы. Дефицит витаминов и микроэлементов.	Не соответствие нагрузок возможностям организма, хронический стресс, обострения хронических заболеваний.
Старческой астении синдром	Возраст более 60 лет. Общая слабость, медлительность, утрата способности к самообслуживанию, когнитивные нарушения и др. гериатрические симптомы	Возрастные изменения гормонального статуса, мозгового кровообращения, недостаточность питания, гипокинезия	Колебания АД, низкая социализация, обострения хронических заболеваний
Астения при немедицинском применении психоактивных веществ	Проявления гиперстении (применение психоактиваторов) или гипостении (применение средств депримирующего действия)	Медиаторный дисбаланс, нарушения энергообразования в нейронах, усиление нейродегенеративных процессов, перекисного и радикального повреждения тканей	Прием психоактивных веществ, психоэмоциональный стресс, повышенные нагрузки
Ятрогенная астения (при применении лекарственных средств)	Симптоматика в соответствии с типом действия лекарственных средств	Медиаторный дисбаланс, нарушения энергопродукции нейронов	Хронический прием снотворных, транквилизаторов, нейролептиков, антиэпилептических, антипаркинсонических, противоаллергических, антидепрессантов, противоопухолевых, анальгетиков, блокаторов кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов и др.

В патогенезе астении большое значение имеет гипоперфузия головного мозга с формированием медиаторных нарушений и, как следствие, вегетативной дисфункцией, тревожными и депрессивными состояниями, раздражительностью и нарушениями сна, а также гипоперфузия скелетных мышц. Она сопровождается гипоксией, повышением уровня аммиака, усилением процессов анаэробного гликолиза, накоплением лактата с формированием ацидоза и, как следствие, мышечной слабостью. Именно поэтому в комплексной коррекции астенических состояний обычно присутствуют компоненты, улучшающие мозговое кровообращение, поддерживающие энергетические возможности нервных клеток, печени, скелетных мышц [22; 27; 30].

В качестве провоцирующих факторов развития астенического синдрома отмечались: острые респираторные заболевания (59%), хронический стресс (49%), переутомление (41%), физическое перенапряжение (38%), периоды гормональной перестройки (28%), острый стресс (25%), перенесенные травмы (22%), изменения условий жизни (8%). Наиболее часто психоэмоциональные перегрузки или переутомление сочетались с повторными острыми респираторными заболеваниями у лиц с наследственно-конституциональной предрасположенностью [10].

В настоящее время рассматривается несколько теорий патогенеза астенического синдрома: психосоматическая (кортико-висцеральная), первичной слабости вегетативных нервных центров, в рамках концепции «стресс – адаптация», а также нейроэндокринные и биохимические теории. С точки зрения кортико-висцеральной теории, основы которой были заложены И.П. Павловым, астено-вегетативный синдром есть проявление хронического длительного нарушения высшей нервной деятельности, вызванного перенапряжением нервных процессов в коре головного мозга под действием неадекватных по силе или длительности внешних раздражителей. Суммация стрессовых импульсаций обуславливает нарушение координации гипофизарно-гипоталамической системы с последующим нарушением нейроэндокринных механизмов регуляции физиологических функциональных систем. Согласно современным представлениям, надсегментарные вегетативные центры обеспечивают эрго- и трофотропные функции. Эрготропная система в значительной мере определяет психическую активность, моторную готовность, вегетативную мобилизацию, адаптацию к меняющимся условиям среды, процессы катаболизма, широко используя сегментарный симпатический аппарат и адренокортикотропную систему. Трофотропная система связана с периодом отдыха и, мобилизуя по преимуществу вагоинсулярный аппарат, поддерживает процессы анаболизма, обеспечение энергетическим материалом и утилизацию метаболических продуктов.

Медиаторный дисбаланс в структурах мозга, особенно в лимбикоретикулярном комплексе и гипоталамических ядрах, нарушение структуры и функции нейрональных мембран, ишемические метаболические сдвиги или активация перекисного и свободнорадикального окисления в тканях мозга являются факторами, облегчающими формирование астено-вегетативного синдрома. У лиц с астеническими расстройствами закономерным является снижение активности физиологической антиоксидантной системы, что способствует активации процессов перекисного и свободнорадикального окисления и вторичным метаболическим нарушениям, которые будут снижать метаболическую резистентность организма к гипоксии, гипертермии, интенсивным физическим нагрузкам.

Характерное для астенического синдрома состояние гипоактивации часто проявляется гипокинетическим типом гемодинамики, что затрудняет эффективное кровоснабжение тканей при повышении их метаболической потребности в кислороде и субстратах при физических или иных нагрузках. У людей с астено-вегетативным синдромом выявлены признаки церебральных ангиодистоний, проявляющиеся снижением мозгового кровообращения, рассогласованностью центральной и мозговой гемодинамики, выраженными разнообразными нарушениями сосудистого тонуса,

головокружением, пульсацией или «шумом» в голове, головными болями.

Нарастание или длительный характер субъективно неблагоприятной симптоматики ведет к фиксации переживаний на проблемах здоровья, повышению тревожности. В свою очередь, повышение эмоциональной чувствительности, тревожности, раздражительности, склонности к депрессивным и ипохондрическим реакциям, психастения, слабость механизмов контроля поведения увеличивают роль личностного фактора в устойчивости показателей умственной и физической работоспособности в осложненных условиях.

Основные направления профилактической коррекции астенических состояний ориентированы на оптимизацию обменных процессов в тканях головного мозга, нарушенных под влиянием различных генетических или провоцирующих факторов. К ним относятся применение неспецифических (чаще всего – средств безрецептурного отпуска и БАДов) и специфических антиастенических (их назначение является прерогативой врачей) препаратов. К категории неспецифических (безрецептурных) средств с противоастеническим действием относятся:

- аминокислотные, витаминные, минеральные и микроэлементные комплексы;
- низкомолекулярный синтетический пептид с ноотропным действием Ноопепт;
- органические кислоты цикла Кребса (янтарная, яблочная, кетоглутаровая, фумаровая кислоты) и их производные;
- энергодающие фосфорилированные соединения и их предшественники (глицерофосфаты, фруктозофосфаты, фосфоинозитолы);
- фосфолипидные комплексы (лецитин);
- адаптогены растительного и животного происхождения, продукты пчеловодства;
- специализированные БАДы для профилактики нарушений мозгового кровообращения и тонизирующими компонентами;
- регуляторы биологических ритмов (мелатонин и его аналоги, комплексные БАД с мелатонином);
- фитопрепараты с седативным и вегетостабилизирующим действием;
- специализированные БАДы с седативным, снотворным и противострессовым действием.

Необходимо отметить, что слабость механизмов восстановления после интенсивных нагрузок связана, в том числе, с необходимостью значительных энергетических затрат на различные восстановительные синтезы: ферментов и структурных белков, фосфолипидов мембран, гормонов, гликогена и др. Все эти синтезы при развитии утомления подавляются вследствие дефицита энергии. В результате накопления гидроперекисей липидов нарушается структура митохондриальных мембран, нарастает разобщение окислительного фосфорилирования. Таким образом, замыкается порочный круг, который играет большую роль в механизме утомления: поскольку энергия используется в основном для выполнения работы, ее начинает не хватать для обеспечения восстановительных синтезов, в том числе компонентов митохондрий, а это, в свою очередь, приводит к снижению ресинтеза АТФ и дальнейшему увеличению дефицита энергии, а, следовательно, и формированию состояния повышенной утомляемости. В принципиальном виде механизмы этого процесса представлены на рисунке.

Основными *предрасполагающими* к повышенной утомляемости факторами, запускающими механизмы его формирования, являются (см. рисунок):

- последствия ЧМТ, нарушений мозгового кровообращения, нейроинфекций и нейроинтоксикаций, хронические заболевания ЦНС, ведущие к нарушениям церебральной микроциркуляции и метаболизма нейронов;
- внешние неблагоприятные воздействия (гипоксия, гипероксия, измененный состав вдыхаемого воздуха, высокие и низкие температуры, электромагнитные излучения, вибрации и др. физические и химические факторы), ведущие к

формированию дезадаптационных и экстремальных состояний, гипоксии тканей, активации перекисного и свободнорадикального окисления, набуханию и нарушению проницаемости митохондриальных мембран;

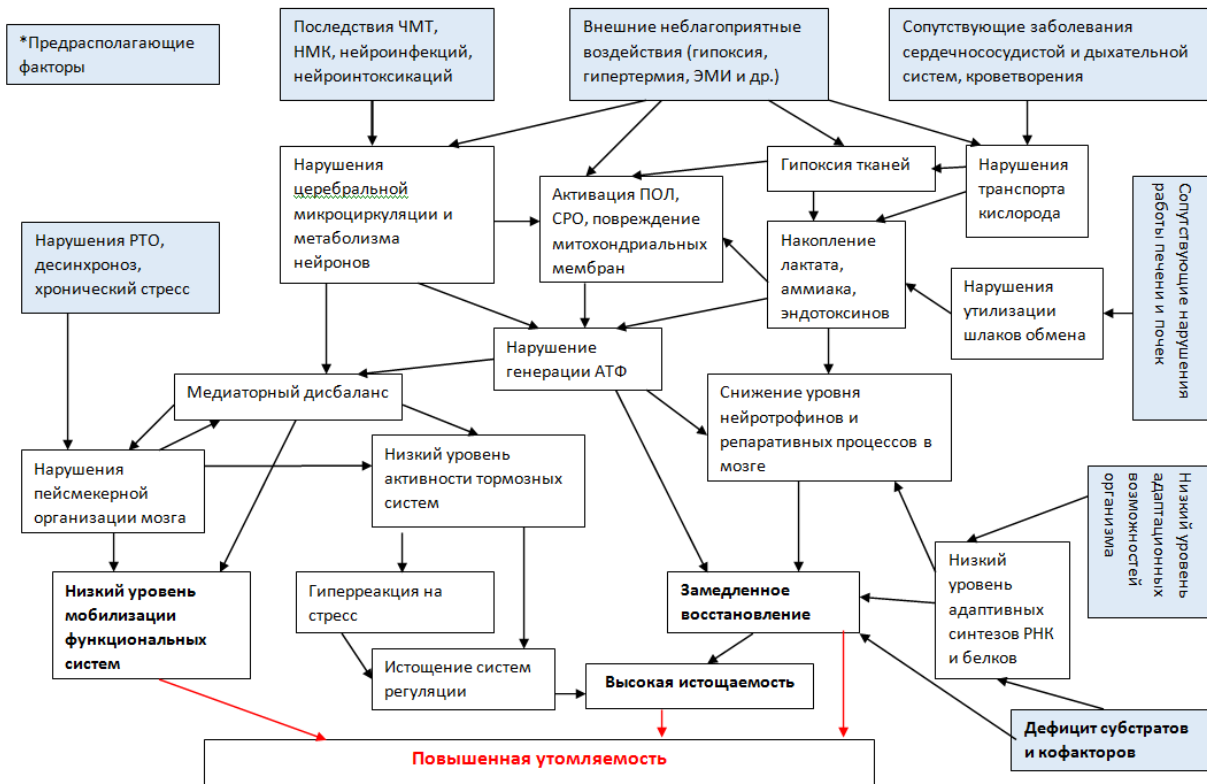
- сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нарушения кроветворения, системной микроциркуляции, эндотелиальные дисфункции, ведущие к нарушению транспорта кислорода;

- сопутствующие нарушения функции печени и почек, ведущие к нарушениям протеинсинтетических и детоксицирующих функций, утилизации лактата, аммиака и других эндотоксикантов, процессов глюконеогенеза;

- низкий уровень адаптационных возможностей организма, во многом определяемый конституциональными особенностями, психологическим и иммунным статусом организма, ведущий к низкому уровню адаптивных синтезов РНК и белков, гликогена в печени, миокарде и скелетных мышцах;

- дефицит субстратов и кофакторов (витаминов, минералов и микроэлементов) пластического и энергетического обмена, нарушения их всасывания в желудочно-кишечном тракте, ведущие к снижению адаптивных синтезов и замедлению процессов восстановления;

- нарушения режима труда и отдыха, десинхронозы, хроническое нервно-психическое напряжение, информационные перегрузки, хронический стресс, ведущие к нарушению пейсмекерной организации мозга, скоординированности в изменениях активности различных структур мозга в ходе реализации двигательных актов и деятельности в целом.



Механизмы формирования повышенной утомляемости

Выполнение физических нагрузок в этих условиях ведет к активации патогенетических факторов второго порядка, формирующих ключевые патологические процессы: гипоксии тканей, снижения генерации АТФ, формированию медиаторного дисбаланса, нарушениям работы нейрональных тормозных и нейротрофических механизмов, готовности к гиперреакциям на стрессовые воздействия и истощению функциональных резервов регуляторных систем. В свою очередь, под влиянием

факторов второго порядка и формируются ключевые особенности функционального состояния, характеризующие повышенную утомляемость – низкий уровень мобилизации функциональных систем организма, его высокую истощаемость и замедленное восстановление.

Заключение

Таким образом, основными направлениями коррекции развития состояния повышенной утомляемости должны стать:

- **нормализация режима труда, отдыха, физической активности** и питания организационными методами, использование нефармакологических методов профилактики хронического стресса и коррекции десинхронозов;

- **лечение сопутствующих заболеваний, их осложнений и последствий**, которые могут стать провоцирующими факторами развития повышенной утомляемости, **профилактика их обострений**. С этой целью должны применяться лекарственные средства, подобранные врачом в соответствии с имеющимися у человека диагнозами. Основными группами фармакологических средств при этом являются ноотропные и цереброваскулярные средства, венотоники и ангиопротекторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов и кардиоселективные β -адреноблокаторы, бронходилататоры, препараты железа и другие антианемические средства, гепатопротекторы, растительные мочегонные средства, энтеросорбенты;

- **повышение переносимости неблагоприятных воздействий** внешней среды, улучшение работы механизмов генерации АТФ. С этой целью должны применяться лекарственные средства из групп антигипоксантов, антиоксидантов, актопротекторов, глюкокортикоидных гормонов и другие препараты по специально разработанным схемам в соответствии с действующим на человека неблагоприятным физическим или химическим фактором;

- **повышение адаптационного потенциала организма**. С этой целью должны применяться препараты из группы адаптогенов и биогенных стимуляторов, нестероидные анаболические комплексы, ноотропы с нейротрофическим действием;

- **устранение медиаторного дисбаланса и нарушений пейсмекерной организации мозга**. С этой целью должны применяться предшественники ацетилхолина, серотонина и норадреналина, нейроактивных аминокислот, активаторы гипоталамо-гипофизарного звена и выработки половых гормонов, тонизирующие и психоактивирующие средства, стресс-протекторы дневного действия, регуляторы циркадных ритмов, при необходимости – растительные седативные и снотворные средства;

- **устранение дефицита субстратов и кофакторов** энергетического и пластического обмена. С этой целью должны применяться препараты из группы энергодающих соединений, аминокислот, витаминов, минералов и микроэлементов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобков Ю.Г. [и др.]. Фармакологическая коррекция утомления. М.: Медицина, 1984. 208 с.
2. Вайнштейн Х.И. Утомление. М.: Физкультура и спорт, 1967. 240 с.
3. Волков Н.И., Несен Э.Н., Осипенко А.А., Корсун С.К. Биохимия мышечной деятельности. Киев: Олимпийская литература, 2000. 503 с.
4. Измеров Н.Ф. Улучшение условий труда – резерв повышения эффективности труда / Современные проблемы гигиены. Вильнюс. 1984. С. 78–91.
5. Каркищенко В.Н., Люблинский С.Л. Фармакология работоспособности и выносливости в спорте высоких достижений // Инновации в современной фармакологии: материалы IV съезда фармакологов России. Казань 18–21 сентября 2012 г. М.: Фолиум, 2012. С. 81–82.
6. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Очерки спортивной

фармакологии. Т.1. Векторы экстраполяции. М.–СПб.: Айсинг, 2013. 288 с.

7. *Кудрявцев В.И., Сычев В.А.* Использование резонансно-поисковых вычислительных методов анализа для раннего выявления умственного утомления // Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистем. М., 1972. С. 112–116.

8. *Ландырь А.П., Ачкасов Е.Е., Добровольский О.Б.* Энергетика мышечной деятельности // Спортивная медицина: наука и практика. 2012. № 3(8). С. 30–33.

9. *Лузиков В.Н.* Регуляция формирования митохондрий. Молекулярные аспекты. М.: Наука, 1980. 318 с.

10. *Маколкин В.И., Аббакумов С.А., Сапожников А.А.* Нейроциркуляторная дистония (клиника, диагностика, лечение). Чебоксары: Чувашия, 1995. 250 с.

11. *Меерсон Ф.З.* Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. 278 с.

12. *Мирзоев О.М.* Восстановительные средства в системе подготовки спортсменов. М.: Физкультура и спорт, 2005. 220 с.

13. *Навакатилян А.О.* Физиологические механизмы утомления / Физиология трудовой деятельности. СПб.: Наука, 1993. С. 83–106.

14. *Новиков В.С., Благинин А.А., Шустов Е.Б.* Психолого-физиологическая оценка острого физического утомления // Физиология человека. 2015. № 2. С. 24–27.

15. *Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б.* Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-принт, 2018. 548 с.

16. *Новиков В.С., Ушаков И.Б.* Сохранение работоспособности летного состава / Физиология летного труда. СПб.: Наука. 1997. С. 282–306.

17. *Новиков В.С., Чепрасов В.Ю.* Функциональное состояние и работоспособность летчика / Физиология летного труда. СПб.: Наука, 1997. С. 70–99.

18. *Новиков В.С., Шустов Е.Б.* Пути экстренного восстановления работоспособности человека при утомлении // Вестник образования и развития науки РАЕН. 2003. № 2. С. 32–44.

19. *Новиков В.С., Шустов Е.Б.* Фармакологическая коррекция адаптивных реакций // Вестник образования и развития науки РАЕН. 2005. № 4. С. 7–32.

20. *Новиков В.С., Шустов Е.Б.* Методология экстремальных состояний как научная основа коррекции функционального состояния спортсмена // Вестник образования и развития науки РАЕН. 2016. № 1. С. 89–96.

21. *Новиков В.С., Шустов Е.Б.* Роль минеральных веществ и микроэлементов в сохранении здоровья человека // Вестник образования и развития науки РАЕН. 2017. № 3. С. 5–16.

22. *Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Болотова В.Ц.* Работоспособность. Утомление. Коррекция. М.: КНОРУС, 2019. 330 с.

23. *Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина М.В., Мхитарян Э.А., Каушанова Д.А.* Методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения. М.: РНИМУ им. М.И. Пирогова, 2016. 14 с.

24. *Смирнов А.В.* Роль глюконеогенеза при физической деятельности // Успехи современной биологии. 1984. Т. 97. Вып. 3. С. 399–412.

25. *Храмлашвили В.В.* Астения как раннее проявление дезадаптации // Гуманитарный вестник. 2013. Вып. 12. С. 143.

26. *Чаговец Н.Р.* О влиянии янтарной кислоты на протекание восстановительных процессов в скелетной мышце после интенсивной деятельности // Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пушино, 1976. С. 77–79.

27. *Чернов И.П.* О стресс-реакции при гипокинезии и ее влиянии на общую резистентность организма // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1980. № 3. С. 57–60.

28. *Abbot N.C.* Chronic Fatigue Syndrome // Lancet. 2006. V. 67: 9522. –a157.

29. *Brooks G.A., Brauner K.E., Cassens R.G.* Glicogensintesis and metabolism of lactic acide after exercise // *Amer. J. Physiol.* 1973. V. 224. P. 1162–1168.
30. *Grandjean A.B.* Fatigue: its physiological and psychological significance // *Ergonomics.* 1968. V. 2. P. 427–438
31. *Heim C., Wagner D., Maloney E.* Early Adverse Experience and Risk for Cronic Fatigue Syndrome: Results from a Population-Based Study // *Archives of general psychiatry.* 2006. V. 63. № 11. P. 1257–1266.
32. *Stover H., Snook H., Charies H.* Psychophysical studies of physiological fatigue criteria // *Human Factors.* 1969. V. 11. P. 291–300.
33. *Wahren G., Felig T., Hendler K.* Glucose and aminoacide metabolism during recovery after exercise // *J. Amer. Physiol.* 1973. V. 34. P. 839–845.