

УДК 612

СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ: СВЯЗЬ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

© 2024 г. Г. И. Лобов*

ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: LobovGI@infran.ru

Поступила в редакцию 20.11.2023 г.

После доработки 27.11.2023 г.

Принята к публикации 5.12.2023 г.

Социальные и демографические изменения последних десятилетий привели к увеличению распространенности одиночества и социальной изоляции в современном обществе. Социальная изоляция и одиночество – распространенные, но недооцененные факторы, определяющие здоровье, в первую очередь сердечно-сосудистой системы. При этом, как показали результаты различных исследований, воздействие одиночества и социальной изоляции приводит к нарушению функций и других систем. Социальная изоляция и одиночество сопровождаются развитием окислительного стресса в структурах мозга, который активирует нейроны префронтальной коры и лимбических областей, что сопровождается длительной повышенной продукцией глюкокортикоидных гормонов, со временем приводящей к резистентности к глюкокортикоидам. При этом также происходит активация симпатической нервной системы, которая на фоне резистентности к глюкокортикоидам вызывает стойкое повышение артериального давления и развитие провоспалительного состояния. В результате у одиноких людей наблюдается повышенное периферическое сосудистое сопротивление, повышенное артериальное давление, быстрее развиваются атеросклеротические изменения в артериях. Хотя молекулярные механизмы, ответственные за повышенный сердечно-сосудистый риск у одиноких и социально изолированных людей, недостаточно изучены, доказано, что эти изменения способствуют увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Применяемые в настоящее время меры по борьбе с одиночеством и социальной изоляцией способны уменьшить их негативное влияние на здоровье, однако с учетом ограниченного применения их эффективность для общества в целом недостаточна. Для лучшего понимания механизмов негативного влияния одиночества и социальной изоляции на здоровье сердечно-сосудистой системы необходимы более глубокие исследования и разработки более эффективных методов вмешательства.

Ключевые слова: социальная изоляция, одиночество, гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система, воспаление, окислительный стресс, заболевания сердечно-сосудистой системы

DOI: 10.31857/S0301179824010045

ВВЕДЕНИЕ

В процессе эволюции разные виды животных адаптировались к угрозам со стороны окружающей среды по-разному: одни животные стали одиночками, другие социализировались и сформировали сообщества (от пар до стай). Социализация имеет свои недостатки, связанные с конкуренцией за ресурсы

и конфликтами при формировании социальной иерархии, а также повышенным риском распространения инфекционных болезней и паразитов, но в то же время дает и значительные преимущества за счет сотрудничества при защите от хищников и добывании пищи. Просоциальное поведение повышает социальную сплоченность и способствует

Сокращения: АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; АФК – активные формы кислорода; ВНС – вегетативная нервная система; ГГКС – гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система; ГК – глюкокортикоиды; ГР – глюкокортикоидные рецепторы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон; НАДФН-оксидаза – оксидаза восстановленного никотин-амид-аденин-динуклеотид-фосфата; ОПС – общее периферическое сопротивление; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; САД – систолическое артериальное давление; САМ – симпатическая адреномедуллярная ось; СИ – социальная изоляция; СНС – симпатическая нервная система; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССС – сердечно-сосудистая система; ЧСС – частота сердечных сокращений; Ang II – ангиотензин II; AP-1 – активирующий белок-1; AT1 – ангиотензиновый рецептор первого типа; COVID-19 – заболевание, вызванное коронавирусом; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; IL-1 β – интерлейкин - 1 β ; IL-6 – интерлейкин - 6; NF κ B – ядерный фактор “каппа-би”; NO – оксид азота; NOX2 – оксидаза -2 восстановленного никотин-амид-аденин-динуклеотид-фосфата; RVLM – ростральное вентролатеральное мозговое вещество; SHR – спонтанно гипертензивные крысы; TNF- α – фактор некроза опухоли – α .

ет физическому и эмоциональному благополучию социальных видов [29, 56]. Социальное поведение развивалось и поддерживалось на протяжении многих лет посредством отбора нервных, гормональных и генетических механизмов, поскольку их совокупный эффект помогал социальным видам выживать и размножаться. Многочисленные исследования показывают, что мозг людей и социальных животных развивался таким образом, чтобы уметь быстро переводить организм в режим самосохранения в случаях, когда они лишаются взаимной защиты или помощи [29, 56]. Согласно теории Ганса Селье, любой потенциально опасный для жизни агент, независимо от его природы, активирует в организме неспецифическую стрессорную реакцию, получившую изначально название “общий адаптационный синдром”, а позднее — стресс [100]. В этих случаях включаются различные нейронные и поведенческие механизмы: а) усиление скрытой бдительности в отношении социальных угроз наряду с повышенной тревогой и враждебностью, чтобы избежать нападения хищников; б) фрагментация сна, чтобы избежать нападения хищников во время сна; в) повышенное АД и возрастающая активность ГГКС для борьбы с потенциальными угрозами. Эти механизмы повышают вероятность выживания в краткосрочной перспективе. Обычно физиологическая реакция на острый стресс кратковременна и прекращается сразу после устранения стрессорной ситуации. Однако длительная активация нервных и нейроэндокринных механизмов при хроническом действии стрессора оказывает негативное влияние на различные органы и системы. Таким образом, социальная изоляция (СИ), являющаяся хроническим стрессором для людей [48], представляет собой опасную ситуацию, оказывающую пагубное воздействие на психическое и физическое здоровье [13, 52]. Подобные выводы в отношении влияния СИ на здоровье также были сделаны и в результате исследований на социальных животных [57].

Прежде чем приводить данные, свидетельствующие о наличии связи между одиночеством (СИ) и заболеваниями ССС, необходимо кратко остановиться на основных понятиях этой проблемы. Социальную изоляцию можно определить как отсутствие социальных взаимодействий, контактов и отношений с семьей и друзьями, с соседями на индивидуальном уровне и с обществом в целом на более широком уровне. Одиночество, в отличие от СИ, представляет собой эмоциональную реакцию на СИ, субъективное восприятие СИ [11], т. е. одиночество и СИ являются относительно независимыми состояниями, но они обычно сосуществуют. Необходимо также остановиться на широко используемом в литературе термине “воспринимаемая со-

циальная изоляция”. Воспринимаемая СИ не является синонимом объективной изоляции. Во многих источниках этот термин приравнивается к термину “одиночество” поскольку представляет собой субъективное ощущение СИ. Люди могут вести относительно одинокую жизнь и при этом чувствовать связь с другими и не испытывать чувства одиночества, и наоборот, люди могут вести якобы насыщенную социальную жизнь, но тем не менее чувствовать себя оторванными от социума и одинокими [10, 52]. Исследования с использованием различных методик показывают, что объективная СИ оказывает значительное влияние на восприятие изоляции [46, 93], при этом в ряде работ отмечается, что воспринимаемая СИ более тесно связана с качеством, чем с количеством социальных взаимодействий [46]. В последние десятилетия интернет вторгся в жизнь людей и полностью изменил их образ жизни, предоставив возможность контактировать с множеством людей даже в условиях изоляции. Однако результаты различных исследований влияния социальных сетей на воспринимаемую СИ противоречивы [39]. Детальные исследования показывают, что, несмотря на рост числа социальных сетей и контактов в интернете, многие пользователи Facebook испытывают СИ, т. е. являются одиночными [15]. В ряде случаев социальные сети вместо того, чтобы улучшать психологический статус, могут его подрывать [61]. Складывается впечатление, что личные контакты оказывают значительно больший позитивный эффект для ощущения социального благополучия, по сравнению с дистантными способами взаимодействия [51].

Учитывая ограниченное количество публикаций в русскоязычной литературе о влиянии социальной изоляции на здоровье сердечно-сосудистой системы целью данного обзора была систематизация знаний о связи социальной изоляции и одиночества с сердечно-сосудистыми заболеваниями среди людей разных возрастных групп и изложение современных представлений о механизмах влияния социальной изоляции на физическое здоровье людей. Понимание значимости социальной поддержки для сохранения здоровья сердечно-сосудистой системы позволит разрабатывать более эффективные стратегии борьбы с социальной изоляцией и одиночеством.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОДИНОЧЕСТВА

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) оказала беспрецедентное воздействие на здоровье людей, экономическую и социальную активность, резко обострив проблему СИ и одиночества из-за правил физического дистанцирования, введенных правительствами многих стран для борьбы с распространением болезни. Vu et al. (2020) оценили распространенность одиночества в Англии

в 2019 г. и первой половине 2020 г.: до пандемии COVID-19 распространенность одиночества среди взрослых в Англии составляла 37%, а в период с марта по июнь 2020 г. возросла до 51%, т. е. прирост составил около 40% [8].

Распространенность одиночества и СИ и до пандемии COVID-19 была значительной, что позволяло многим исследователям называть эту проблему эпидемией, она признана серьезным вызовом для общественного здравоохранения, связанным с повышенным риском психических и физических заболеваний, снижением когнитивных функций и повышенной смертностью от всех причин [1, 30, 64]. В современном обществе все большее число людей подвергается риску одиночества из-за социальных и демографических изменений. Считается, что за последнее десятилетие распространенность одиночества среди взрослых в промышленно развитых странах удвоилась [71, 82]. Отмечается также, что одиночество и СИ затрагивают практически каждого человека на том или ином этапе жизни [67, 90]. Анализ данных последних лет показывает, что около трети населения испытывает одиночество [16], при этом существует большой разброс данных среди разных групп населения. Хотя в большинстве работ пожилые люди считаются более уязвимыми к одиночеству и СИ, по сравнению с другими возрастными группами, одиночество испытывают и молодые люди [109, 116]. В одном из последних метаанализов Surkalim D. et al. (2022) сообщили о распространенности одиночества и СИ среди разных возрастных групп населения в 113 странах [109]. Глубокий анализ данных, проведенный с применением различных методик, показал, что среди подростков чувство одиночества испытывают 17,1% опрошенных. Среди молодых людей (18–30 лет) был выявлен значительный разброс данных по регионам: от 2,9% в Северной Европе до 9,4% в Восточной Европе. Среди взрослых среднего возраста (30–59 лет) также был выявлена значительная вариативность данных: от 2,4% в Северной Европе до 12,0% в Восточной Европе и до 18,0% в Центральной Азии. Разница в подгруппах пожилых людей (старше 60 лет) была еще большей: жители Северной Европы имели самую низкую совокупную распространенность одиночества – 5,2%, Южной Европы – 15,7%, Восточной Европы – до 24,2%. Причин столь широкого разброса данных несколько, их анализ выходит за рамки настоящего обзора. Но, по мнению большинства исследователей, важнейшими причинами существующих региональных различий являются социально-экономический статус, общее состояние здоровья, показатели социального обеспечения и уровень социального участия [32, 81]. Таким образом, основываясь на данных из более чем 100 стран

за период 2000–2019 гг., необходимо признать, что одиночество на проблемном уровне является обычным явлением во всем мире, а распространенность одиночества в старшем возрасте настолько высока, что требует вмешательства со стороны общества [80]. Осознание политиками проблемы одиночества как важной социальной и медицинской проблемы и его влияния на здоровье людей привело к тому, что в Великобритании и Японии были введены должности министров по вопросам одиночества [3]. Во многих странах запущены специальные программы по борьбе с “эпидемией одиночества” [16, 17, 21].

СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ И ЗДОРОВЬЕ

Основные факторы риска СИ и одиночества хорошо описаны. К ним относятся предрасполагающие состояния физического здоровья (хронические заболевания, функциональные нарушения), психологические и когнитивные факторы (депрессия, тревога) и социально-экологические факторы (доступность транспорта, условия проживания, неудовлетворенность семейными отношениями, эпидемии, стихийные бедствия). Кроме того, при анализе данных необходимо учитывать, что между некоторыми факторами риска и СИ (одиночеством) существует двунаправленная связь. Например, депрессия может привести к СИ, а СИ может повысить вероятность возникновения депрессии [20].

Первые работы, свидетельствующие о влиянии одиночества и СИ на здоровье, были опубликованы еще 60 лет назад [75]. На протяжении последних двух десятилетий количество научных исследований СИ и одиночества и их роли в развитии психических и физических заболеваний постоянно увеличивалось, что подчеркивает повышенное внимание к этой проблеме со стороны исследователей и экспертов общественного здравоохранения. К настоящему времени в ряде обзоров приводятся убедительные доказательства наличия связи СИ и одиночества с возрастанием частоты ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца и инсульт [50, 64, 114], и связи с увеличением риска смертности, по данным разных источников, на 26–50% [53, 109]. Этот повышенный риск сопоставим не только с такими общепризнанными факторами, как отсутствие физической активности и ожирение [27], но и сравним с таким важнейшим фактором, как высокое АД [55].

Различные варианты ухудшения здоровья, связанные с одиночеством и СИ, не следует рассматривать по отдельности, скорее, их следует понимать как накопление повреждений и нарушений, провоцирующих изменения на клеточном и тканевом уровнях в различных органах и системах [12, 112]. Одиночество может способствовать изменениям клеточных функций, многие из которых опосредованы увеличением активности ГГКС, повышением

симпато-адренергической активности, изменениями иммунных реакций и усилением воспалительных процессов [14].

Как уже упоминалось выше, одиночество и воспринимаемая СИ оказывают выраженное негативное влияние на различные системы организма: на сердечно-сосудистую, нейроэндокринную и центральную нервную системы, а также на психическое здоровье [64]. Часто трудно определить, какая система страдает больше всего, обычно это целый комплекс системных изменений, которые происходят параллельно друг другу и связаны в общую сеть иммунометаболической патологии [45]. Связь при СИ патологии ССС с нарушениями когнитивных функций хорошо иллюстрирует модель, пред-

ложенная Уайт с коллегами [119]. В соответствии с этой моделью, СИ, помимо прямого негативного влияния на когнитивные функции, способствует сосудистым нарушениям, которые сопровождаются уменьшением мозгового кровотока и повреждением нейроваскулярной связи. Со временем дефицит кровотока приводит к гибели целых групп нейронов, что приводит к утяжелению нарушений когнитивных функций и развитию деменции.

Что касается нейроэндокринных эффектов воспринимаемой СИ, то имеются данные, подтверждающие, что одиночество связано, в первую очередь, с гиперактивностью ГТАКС [48]. В исследованиях на одиноких людях и на социально изолированных животных выявлены более высокие уровни кортизола и кортикостерона в слюне и моче [14]. Избыточное производство кортизола отрицательно влияет на физиологические функции, которые опосредует этот гормон в организме – обмен веществ, контроль уровня глюкозы, апоптоз, регуляцию воспаления, иммунитет и деятельность ССС. Регулирующий выработку кортизола в физиологических условиях механизм отрицательной обратной связи при хронической СИ повреждается из-за развивающейся резистентности к ГК. Чувствительность ГР при длительном воздействии высоких концентраций кортизола снижается, что приводит к ослаблению противовоспалительных эффектов ГК и развитию патологических воспалительных процессов в разных тканях, которые способствуют развитию таких заболеваний, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, диабет 2 типа и нейродегенерация [14, 40].



Рис. 1. Схема, иллюстрирующая связь одиночества и социальной изоляции с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Одиночество и СИ приводят к усилению вегетативной реакции на стресс и гиперактивности симпатической нервной системы, что сопровождается повышением общего периферического сопротивления (ОПС), развитием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС). СИ связана с более высоким уровнем ГК в состоянии покоя из-за чрезмерной активации ГТАКС, что приводит к резистентности к ГК и хроническому воспалению. Высокая концентрация ГК усиливает сосудосуживающее действие катеколаминов и снижает синтез NO эндотелиальными клетками. СИ активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая также повышает ОПС и приводит к эндотелиальной дисфункции. СИ также увеличивает число циркулирующих естественных клеток-киллеров (NK), фибриногена и других медиаторов воспаления, что ускоряет развитие атеросклероза. ГТАКС – гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система, ГК – глюкокортикоидные гормоны, NO – оксид азота, IL-1 β – интерлейкин -1 β , IL-6 – интерлейкин 6, -TNF α – фактор некроза опухоли α , СНС – симпатическая нервная система, ОПС – общее периферическое сопротивление, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

К настоящему времени предложено несколько механизмов, связывающих одиночество и социальную изоляцию с негативными сердечно-сосудистыми исходами. Повышенная реактивность на стресс, вегетативная дисрегуляция и усиленная воспалительная реакция считаются важными сигнальными путями [96]. Схема, иллюстрирующая связь одиночества и СИ с атерогенезом и развитием ССЗ, представлена на рис. 1.

ССЗ, главным образом ИБС и инсульт, являются ведущей причиной глобальной смертности и основной причиной инвалидности [121]. Распространенность случаев ССЗ в мире за последнее время увеличилась почти вдвое: с 271 млн в 1990 г. до 523 млн в 2019 г., а число смертей от ССЗ возросло с 12,1 млн в 1990 г. до 19,7 млн в 2019 г. [92]. Во многих обзорах последнего десятилетия, посвященных этой проблеме, помимо традиционных факторов риска, авторы признают существенную роль одиночества и СИ в формировании показателей здоровья

ССС [37, 42]. При этом необходимо отметить, что первые убедительные данные о том, что одиночество оказывает влияние на смертность, связанную с ССЗ, были представлены еще 30 лет назад. Было установлено, что уровень смертности у пациентов с ИБС, не состоящих в браке на протяжении 5 лет, был значительно выше (на 18%), чем у пациентов с ИБС, имевших супруга или партнера [120]. Недавно в замечательном систематическом обзоре, включавшем метаанализ 16 лонгитюдных исследований, было показано, что одиночество и СИ коррелируют с повышенным риском ИБС (29%) и инсульта (32%) [114]. Величина риска была сопоставима с состоянием тревоги и стрессом на работе, а также с повышенным АД, которые являются общепризнанными факторами риска ИБС [52].

Хорошо известно, что в основе ИБС и инсульта лежат два широко распространенных заболевания: гипертоническая болезнь и атеросклероз, в сущности, ИБС и инсульт являются осложнениями этих двух патологических состояний. Результаты многочисленных исследований показали наличие достоверной связи между одиночеством и АД у людей старшего и среднего возраста [9, 47], и эта связь усиливается с увеличением возраста людей [44]. Одной из основных причин повышенного САД у людей до 40 лет является увеличение ОПС. При обследовании одиноких молодых людей было установлено, что величина ОПС у них достоверно повышена, по сравнению с неодинокими людьми того же возраста [43]. Быстрое возрастание ОПС приводит к преждевременному уплотнению стенки артерий и увеличению САД. Вслед за этим у одиноких людей развиваются более серьезные структурные нарушения в артериях сопротивления (отложение коллагена и снижение содержания эластических волокон), которые способствуют дальнейшему повышению АД [47].

В многочисленных исследованиях на животных показано, что СИ и социальный стресс ускоряют атерогенез [19]. Так, у самцов яванских макак, подвергавшихся социальному стрессу и получавших диету с низким содержанием жиров и холестерина, развивался более тяжелый атеросклероз коронарных артерий, по сравнению с контрольными обезьянами в нестрессовых условиях [58]. АД и уровни липидов и глюкозы в сыворотке крови у этих животных были в пределах нормы, т. е. атерогенез у этих, подвергшихся стрессу, обезьян не зависел от уровня липидов в сыворотке и развивался по другим причинам. Аналогичным образом, у кроликов Watanabe, содержащихся в условиях СИ, были выявлены большие площади атеросклеротических поражений, чем у тех, кто находился в обычной социальной среде [83].

ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ СОЦИАЛЬНУЮ ИЗОЛЯЦИЮ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Мозг является ключевым органом для формирования, поддержания, восстановления и замены полезных связей с другими людьми, а также для регулирования физиологических процессов, связанных с заболеваемостью и смертностью. Подобное суждение справедливо и для других видов, для которых товарищеские отношения (пары, сообщества), а также взаимная защита и поддержка были центральными чертами жизни на протяжении миллионов лет [89].

При исследовании мозга людей и обезьян методом магнитно-резонансной томографии было установлено, что к наиболее подверженным негативному влиянию СИ в раннем возрасте у людей, относятся префронтальная кора, миндалевидное тело, гиппокамп и полосатое тело [74]. Структурные изменения проявлялись преимущественно в снижении объема серого и белого вещества [115]. У детей, переживших раннюю социальную депривацию, наблюдалось снижение целостности белого вещества в левом крючковидном пучке, соединяющем орбитофронтальную и височную доли, а также в лимбической системе [38]. В исследованиях на животных установлено, что СИ снижает нейрогенез и синаптогенез у взрослых животных [78], приводит к изменениям цитоскелета в нейронах и уменьшению дендритных шипиков и плотности нервных волокон, а также вызывает изменение уровней медиаторов или плотности рецепторов [86].

В дисфункции головного мозга, вызванной СИ, помимо нейрональных изменений, важную роль играют также изменения структуры и функции глии. Например, СИ мышей в раннем возрасте приводила к уменьшению количества клеток-предшественников олигодендроцитов и уменьшению количества микроглии в гиппокампе. Ультраструктурный анализ выявил также более тонкие миелиновые оболочки в префронтальной коре [73]. Приведенные данные свидетельствуют, что СИ людей и животных на разных стадиях развития влияет на строение и функцию разных типов нервных и глиальных клеток и нервной системы в целом.

Анализ и обобщение различных исследований влияния СИ на здоровье позволили объединить разнообразные факторы (механизмы) в три группы: поведенческие и психологические, социологические и физиологические [50]. Эти группы факторов не являются изолированными, многие из них взаимодействуют друг с другом.

Психологические и поведенческие механизмы, лежащие в основе связи между социальной изоляцией и ССЗ в различных источниках рассматрива-

ются по-разному. В одних на первых местах стоит ощущение опасности со стороны общества и развивающаяся на этой основе сверхбдительность. Бессознательное наблюдение за социальными угрозами приводит к когнитивным искажениям: одинокие люди видят окружающий мир более опасным, чем он есть на самом деле, и запоминают больше негативной социальной информации, что приводит к еще большей изоляции, нарушению сна и невроtizму (устойчивой тенденции испытывать негативные эмоциональные состояния) [62]. Неправильная обработка информации и бесполезное поведение приводят к психическим заболеваниям, включая состояния депрессивного настроения. В других работах на первое место поставлена развивающаяся депрессия и импульсивность, что часто проявляется в безосновательном агрессивном поведении [7]. В большинстве работ отмечаются снижение уровня физической активности, ухудшение качества сна, курение и другие формы поведения, вредные для здоровья [4, 36].

Социологические факторы также вовлечены в связь между одиночеством, СИ и ССЗ и смертностью. Среди них можно выделить социальные: “исключение из общества”, чувство “ненужности”, отторжение, утрата социальной солидарности; и индивидуальные социологические: отсутствие медицинской грамотности, ограниченный доступ к медицинским услугам и транспорту и др. [73, 74].

На физиологических механизмах влияния СИ на развитие ССЗ необходимо остановиться более подробно. Во многих источниках отмечается, что при СИ у людей и животных наблюдаются изменения функционирования нескольких регуляторных систем. Основными нейроэндокринными системами, участвующими в реакции на стресс и, как показывают многочисленные исследования последнего десятилетия, на одиночество и воспринимаемую СИ, являются ГГКС и САМ [14, 88, 122]. Дополнительное влияние оказывает развивающееся воспаление, что подтверждается повышенными уровнями цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) [82], С-реактивного белка и фибриногена [41].

Обе эти оси регулируются префронтальными и лимбическими областями мозга. Сигналы тревоги проходят от префронтальной коры и лимбических областей к паравентрикулярному ядру гипоталамуса и стволу мозга (в область голубого пятна). Префронтальная кора модулирует внимание, рабочую память, регулирует эмоции, а также интегрирует информацию из знаний, полученных ранее из окружающей среды, включая социальную среду, координируя тем самым функции нейронов, гормональные и поведенческие реакции [54]. Префронтальная кора имеет обширную функциональную связь с лимбической

системой, что позволяет модулировать активность ГГКС и САМ [46]. Нейроны лимбической системы (центральное и медиальное ядра миндалины и ядро ложа терминальной полоски) проецируются на области гипоталамуса и ствола мозга и управляют функциями нейроэндокринных систем.

Активация префронтальной коры при воспринимаемой СИ сопровождается повышенной продукцией ГК, влияющих на широкий спектр физиологических функций, включая регуляцию концентрации глюкозы, иммунитет, деятельность ССС и репродуктивные процессы [14]. Среди эффектов ГК есть относительно быстродействующие негеномные эффекты (например, стимуляция углеводного обмена) [6], но большая часть эффектов опосредована медленно действующими геномными эффектами [48].

Основным источником кортизола у людей является ГГКС. В физиологических условиях высвобождение ГК осуществляется в соответствии с циркадным ритмом: максимальный уровень наблюдается утром, а минимальный – вечером. У одиноких людей наблюдаются повышение (по сравнению с нормой) уровня кортизола утром и более высокий уровень циркулирующего кортизола на протяжении суток [28]. Такая же реакция ГГКС наблюдается при изоляции социальных животных. Разделение пар степных полевок приводило к хроническому повышению уровня кортикостерона в плазме крови [73]. Высокая концентрация кортизола после воздействия СИ сохраняется довольно долго. Так, например, после длительной СИ (6–20 недель) у взрослых мартышек Жоффруа высокие уровни кортизола в крови оставались повышенными на протяжении всей жизни [107]. В физиологических условиях концентрация кортизола ограничивается за счет механизмов отрицательной обратной связи. Но при СИ развивается резистентность к ГК, при которой ГР становятся менее восприимчивыми к ГК [21, 85]. Поскольку ГК являются противовоспалительными гормонами, уменьшение их действия способствует усилению воспалительных процессов, приводящих к развитию различных заболеваний (атеросклероз, диабет II тип, нейродегенеративные заболевания) [82]. В развитии резистентности к ГК участвуют различные молекулярные механизмы, включая деградацию ГР, нарушение транслокации ГР и изменения фосфорилирования ГР [83, 91]. Важно отметить также, что резистентность к ГК усиливают провоспалительные цитокины [82].

В отношении влияния ГК на ССС необходимо отметить, что в эндотелиальных клетках ГК ингибируют eNOS и снижают NO [68]. Известно, что NO, полученный при активации eNOS, является решающим антигипертензивным и антиатеросклеротическим фактором [33]. Снижение продукции эн-

дотелиального NO представляет собой решающий механизм развития АГ, вызванной повышенной концентрацией ГК [87, 95]. Более того, параллельно с ингибированием производства NO ГК также потенцируют сосудосуживающее действие катехоламинов [123].

Второй нейроэндокринной системой, ответственной за реакции на стресс и одиночество, является САМ и СНС целом [53, 122]. СНС в широком смысле слова представляет собой САМ и собственно СНС (от нейронов продолговатого мозга до окончания симпатических терминалей в тканях). Активация САМ способствует быстрому высвобождению адреналина и норадреналина из мозгового вещества надпочечников в кровотока, а возбуждение нейронов СНС приводит к выделению норадреналина в симпатических нервных окончаниях в тканях.

Согласно модели нейровисцеральной интеграции, существует прочная связь между мозгом и сердцем, опосредованная ВНС [110]. При угрозах префронтальная кора является основной структурой, осуществляющей торможение симпато-возбуждающих подкорковых цепей, в которых участвует и миндалевидное тело. В условиях, воспринимаемых как угрожающие, происходит гипоактивация критических областей префронтальной коры и активация миндалевидного тела [74], что среди прочих эффектов проявляется в возрастании ЧСС и повышении АД.

Миндалевидное тело может регулировать АД посредством подключения различных нейроанатомических путей [94]. Прямой путь включает контроль миндалевидного тела над барорефлексом – основным гомеостатическим механизмом, ограничивающим величину АД [94]. Барорефлекс ограничивает АД, регулируя ЧСС, сердечный выброс и ОПС. Информация о повышении АД передается от барорецепторов по афферентным нервам к нейронам ядра одиночного тракта, которые активируют парасимпатические ядра блуждающего нерва в продолговатом мозге и посредством передачи сигналов из структур каудального вентролатерального продолговатого мозга ингибируют пресимпатические ядра в ростральном вентролатеральном мозге, а также нейроны промежуточно-латерального столба спинного мозга. Миндалевидное тело может управлять барорефлексом через тормозные проекции в ядрах одиночного тракта и через возбуждающие проекции в ростральном вентролатеральном мозге. Эти сигналы эффективно подавляют парасимпатический контроль деятельности сердца, позволяя симпатическим нервам повысить АД [94]. Гипертензия достигается за счет увеличения ЧСС и повышения ОПС, оба этих параметра регулируются СНС. У части людей при длительном или частом действии

стрессора наблюдаются “преувеличенные” реакции АД, которые способствуют развитию патофизиологических изменений в ССС (ремоделирование миокарда и стенок артерий и повреждение эндотелиальных клеток) [111], которые с течением времени трансформируются в АГ, гипертрофию миокарда и атеросклероз крупных артерий [72].

Усиление активности СНС при хронической СИ продемонстрировано в различных исследованиях на людях и животных. Не вызывает сомнений в этом процессе роль прямой доставки норадреналина по нервным волокнам СНС в различные органы и ткани, в том числе и в органы иммунной системы (селезенка, лимфатические узлы и тимус) [104]. В то же время роль САМ в развитии негативных явлений при СИ изучена значительно слабее. Лишь в отдельных работах показано, что СИ приводит к увеличению уровня катехоламинов в плазме крови [35]. Исследования системного уровня катехоламинов САМ параллельно с катехоламинами в тканях, полученными из нервных окончаний СНС, выявили значительные различия в их эффектах, позволившие авторам сделать заключение о том, что хроническое воздействие социальных факторов оказывает слабое влияние на САМ и гораздо более тесно связано с СНС [69].

Влияние СНС на некоторые органы (в том числе и на иммунные) реализуется при хронической СИ не только за счет функциональных изменений, но и посредством структурной перестройки. Так, в исследованиях на приматах было показано, что плотность симпатических нервных волокон в лимфатических узлах животных, содержащихся в условиях СИ, была более чем в два раза выше, чем у животных, живущих в условиях социального благополучия [105, 106].

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В НАРУШЕНИИ ФУНКЦИЙ СИСТЕМ И ОРГАНОВ

Еще одним негативным проявлением СИ, влияющим на здоровье человека, является развивающееся провоспалительное состояние. Фактически СИ представляет собой важный фактор риска развития хронических заболеваний, характеризующихся негативными иммунными изменениями (например, аутоиммунные заболевания, диабет II типа, рак), а также нарушениями реакций на вирусные инфекции [108]. Многочисленные исследования показали, что при СИ наблюдается значительное увеличение уровней некоторых цитокинов в плазме и слюне, по сравнению с обычными условиями [60].

У социально изолированных пациентов выявляется усиление экспрессии провоспалительных генов и подавление генов, связанных с антителами

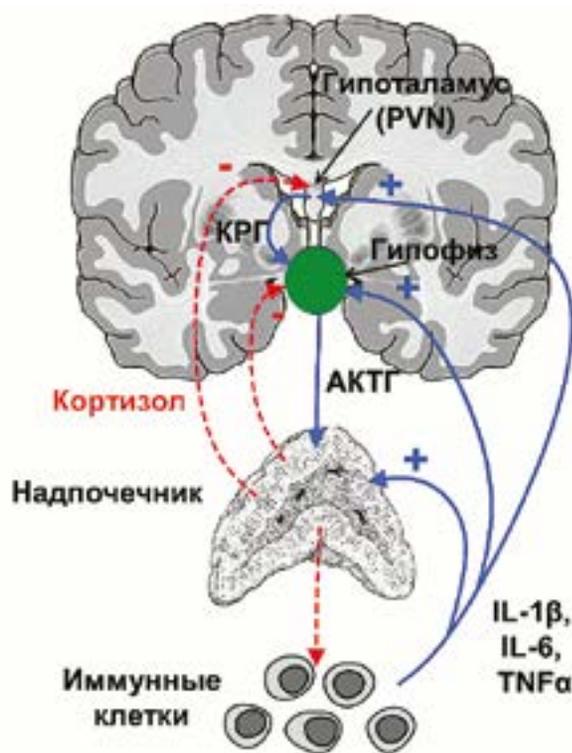


Рис. 2. Двухсторонняя связь между ГГАС и иммунной системой. Глюкокортикоиды оказывают негативное воздействие на иммунную систему, подавляя дальнейший синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов (пунктирная красная линия). Глюкокортикоиды регулируют собственную продукцию посредством отрицательной обратной связи: через кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) в паравентрикулярном ядре (PVN) гипоталамуса и АКТГ в передней доле гипофиза (пунктирная красная линия). Провоспалительные цитокины (TNF, IL-1 и IL-6) стимулируют высвобождение глюкокортикоидов, действуя на всех трех уровнях ГГАС (сплошные синие линии).

и противовирусным иммунитетом [102]. Имеются данные, что у одиноких людей именно активация СНС, а не уровень циркулирующего кортизола, вызывает сдвиг между про- и противовоспалительной передачей сигналов [81]. Активация СНС также усиливает миелопоэз [49]. Хотя общее количество циркулирующих лейкоцитов у одиноких людей существенно не изменяется, число моноцитов в крови возрастает. В результате детального изучения поведения моноцитов при СИ Cole et al. предложили модель, согласно которой одиночество приводит к опосредованной СНС экспансии клеток миелоидного происхождения, характеризующихся как незрелые, провоспалительные и резистентные к ГК [24]. У одиноких людей незрелые провоспалительные моноциты могут проникать в мозг, что приводит к тревоге и изменению социального поведения. Более того, высвобождение провоспалительных

цитокинов в мозге может способствовать “болезненному поведению”, включающему в себя аффективные, перцептивные и мотивационные процессы, которые могут усиливать чувство одиночества и уменьшать желание социального взаимодействия, создавая порочный круг [23].

Повышение экспрессии провоспалительных генов у одиноких людей может быть объяснено резистентностью к ГК даже при повышенном уровне кортизола, поскольку противовоспалительные эффекты эндогенных ГК уменьшаются из-за нарушения передачи сигналов ГР. Эффекты ГК в конечном итоге определяются на уровне ГР. Нарушение структуры или функциональных свойств ГР вследствие снижения экспрессии, средства связывания с его лигандом, ядерной транслокации, связывания ДНК или взаимодействия с другими факторами транскрипции (например, NF- κ B, AP-1), также приводит к состоянию резистентности к ГК, повышая уязвимость человека и способствуя усиленным воспалительным реакциям. Возникающее в результате долговременное воспаление может представлять собой ключевой механизм развития хронических заболеваний, связанных с одиночеством. Схема взаимодействия иммунных клеток и ГГАС представлена на рис. 2.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В СТРУКТУРАХ МОЗГА – ТРИГГЕР АКТИВАЦИИ ГГАС

В последние годы были получены данные, свидетельствующие в пользу представлений, что ключевым молекулярным механизмом, связывающим хронический психосоциальный стресс с ССЗ, является окислительный стресс [101]. В исследованиях на социально изолированных животных признаки окислительного стресса были выявлены в структурах головного мозга и в периферических тканях. В мозге при СИ именно окислительный стресс запускает активацию ГГАС. При выращивании крыс с раннего возраста в условиях СИ маркеры окислительного стресса в гипоталамусе увеличивались уже через две недели с начала эксперимента, тогда как уровень КРГ в гипоталамусе и концентрация АКТГ в плазме повышались через 4 недели изоляции, а подъем уровня кортикостерона в плазме наблюдался через 7 недель [5]. Было показано, что окислительный стресс в мозге СИ крыс развивался в связи с индукцией НАДФН-оксидазы (NOX), а именно – NOX2 [22, 97]. Экспрессия NOX2 выявлялась одновременно с повышением содержания активных форм кислорода (АФК) и предшествовала активации ГГАС. Применение апоцинина – ингибитора NOX, предотвращала активацию ГГАС, вызванную СИ. Эти результаты показывают, что NOX2-опосредованный окислительный стресс является ранним триггером активации ГГАС и участвует

в патологии, вызванной СИ. Кроме того, имеются данные, что длительная СИ приводит к ингибированию антиоксидантных ферментов в мозге, что также может поддерживать состояние окислительного стресса, вызванное СИ [31].

АФК обладают способностью стимулировать структуры центральной и периферической СНС [18]. Развитие окислительного стресса в ростральном вентролатеральном мозговом веществе (RVLM), являющемся центром управления СНС, стимулирует симпатическую активность и повышает АД, и наоборот, снижение уровня АФК в RVLM ингибирует активность СНС и снижает АД [117]. Представляется интересным, что окислительный стресс в RVLM является универсальным способом повышения АД и реализуется при нейрогенной гипертензии, гипертензии, вызванной Ang II, и у крыс SHR [2, 66].

К настоящему времени пока нет прямых доказательств развития окислительного стресса в RVLM при СИ. Вместе с тем имеется ряд данных, показывающих, что окислительный стресс в RVLM при СИ очень вероятен. Активация СНС, вызванная СИ, приводит к стимуляции РААС, что сопровождается повышением концентрации в плазме Ang II и альдостерона. Ang II может стимулировать рецептор АТ1 и вызывать окислительный стресс в циркуляторных органах, лишенных гематоэнцефалического барьера, таких как сосудистый орган терминальной пластинки, субфорникальный орган и постремная зона [59]. RVLM располагается в близости от этих структур, и окислительный стресс может распространяться в RVLM из этих областей посредством прямой диффузии оксидантов. В свою очередь, альдостерон плазмы проникает через гематоэнцефалический барьер и может достигать паравентрикулярного ядра, что приводит к усилению экспрессии АПФ и АТ1, усилению продукции супероксида, опосредованной НАДФН-оксидазой и гиперактивации СНС [124].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В СТЕНКЕ СОСУДОВ

Активация ГГАС, СНС и провоспалительный иммунный ответ приводят к развитию окислительного стресса в стенке артерий вследствие повышения активности NOX [115], а окислительный стресс способствует развитию атеросклероза [65]. Было показано, что длительное воздействие ГК усиливает экспрессию NOX в стенке сосудов *in vivo* [103]. Хроническая активация СНС, вызванная СИ, также может способствовать развитию сосудистого окислительного стресса. У крыс, получавших *in vivo* норадреналин, наблюдалось усиление системного окислительного стресса [99]. Кроме того, в этих экспериментах было установлено, что норадреналин усиливает адгезию моноцитов к эндотелиаль-

ным клеткам, активируя начальные стадии развития атеросклероза. Длительная стимуляция СНС у одиноких людей увеличивает количество провоспалительных моноцитов, которые проникают в стенку артерий и вызывают местное воспаление и окислительный стресс – процессы, которые имеют решающее значение для развития ССЗ [118].

Помимо активации NOX СИ способствует развитию окислительного стресса в стенке сосудов посредством повышения производства АФК митохондриями [98]. Хотя точные механизмы участия митохондриальных АФК в патологии, вызванной СИ, до конца не изучены, имеются данные, что хроническая СИ подавляет активность антиоксидантных ферментов у крыс: каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы [76]. Второй путь негативного влияния митохондриальных АФК реализуется посредством стимуляции производства провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α [77].

ОБЩЕСТВЕННЫЕ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ МЕРЫ БОРЬБЫ С ОДИНОЧЕСТВОМ

Растущее признание одиночества и СИ как факторов риска неблагоприятных последствий для психического и физического здоровья повысило интерес к вмешательствам, направленным на уменьшение хронического одиночества. Во многих странах политики, руководители органов здравоохранения и местные органы власти осознают значимость проблемы одиночества и СИ и их влияние на заболеваемость и смертность из-за воздействия на сердечно-сосудистое и психическое здоровье, однако зачастую им непросто принять правильные решения и распределить ресурсы. Различными исследовательскими группами на индивидуальном и общественном уровне были изучены многочисленные меры по смягчению одиночества. Некоторые модели на индивидуальном уровне включают предоставление расширенных возможностей для социальных контактов, усиление социальной поддержки и поведенческие вмешательства, ориентированные на социальные навыки и решение проблемы неадаптивного социального познания.

Мероприятия по ослаблению негативного влияния одиночества и/или СИ являются сложными, поскольку включают несколько взаимодействующих компонентов (цели, персонал, ресурсы и способ реализации), которые могут взаимодействовать с особенностями местного контекста, в котором они применяются (возрастной профиль участников, состояние здоровья, окружающая среда, жилье и культурные особенности) [77]. Неоднородный характер вмешательств, направленных на облегчение одиночества и/или СИ среди старшего населения, места, в которых они проводятся (например, дом престаре-

лых или община), групповой или индивидуальный режим проведения вмешательства и характеристики населения представляют собой серьезную проблему для разработки рекомендаций и принятия правильных политических решений.

Индивидуальность переживания одиночества также является важной проблемой, которая может вызвать трудности в проведении стандартизированных вмешательств [63]. Не существует универсального подхода к лечению одиночества, поэтому рекомендуется, чтобы оценка индивидуальных потребностей проводилась на ранних этапах вмешательства с последующей адаптацией программ для удовлетворения потребностей отдельных людей или конкретных групп [70]. Сюда входят социально-демографические факторы, т. е. возраст, бедность, необходимость ухода, социальная среда – доступ к транспорту, место проживания и физическое или психическое здоровье [113]. Признавая разнообразие потребностей и предпочтений пожилых людей, а также важность участия пользователей в разработке мер по решению проблемы СИ и одиночества, во многих исследованиях отмечается, что индивидуальные подходы чаще бывают успешными, чем “универсальные” решения. Учитывая сложность проблемы, читателям, интересующимся общественными методами ослабления негативного влияния СИ и одиночества на здоровье, автор рекомендует обратиться к специализированным статьям и обзорам [25, 34, 84].

ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕГАТИВНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ОДИНОЧЕСТВА

Из-за пагубного воздействия одиночества и СИ на физическое и психическое здоровье и их растущей распространенности существует острая необходимость в разработке фармакологических препаратов для борьбы с негативными последствиями СИ. В настоящее время не существует одобренных фармакологических средств, способных обратить вспять патологические последствия одиночества. Однако по мере того, как становится все больше знаний о нейробиологии одиночества, фармакологические мишени, такие как аллопрегнанолон, окситоцин, ингибиторы NOX и ингибиторы обратного захвата серотонина, интенсивно изучаются с целью возможного применения при лечении одиночества и СИ [15, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СИ и одиночество – распространенные, но недооцененные факторы, определяющие здоровье ССС и здоровье мозга. Одиночество и СИ являются важными факторами развития и прогрессирования инфарктов миокарда, инсульта и нарушений психи-

ки, особенно среди пожилых людей. Комплексные обзоры литературы предоставляют убедительные доказательства того, что социальные отношения важны для снижения ССЗ и психических заболеваний. Молекулярные механизмы, ответственные за повышенный сердечно-сосудистый риск и риск нарушений психики, недостаточно изучены. Несомненно, что одиночество и СИ связаны с активацией ГГКС и СНС. Хронический социальный стресс приводит к резистентности к ГК, усилению миеопоэза, усилению экспрессии провоспалительных генов и окислительному стрессу. Однако тонкие механизмы влияния этих процессов на развитие ССЗ, связанных с одиночеством, остаются неясными и нуждаются в дополнительных исследованиях. Существует настоятельная необходимость разработки, внедрения и тестирования мер по улучшению здоровья ССС и мозга у людей, которые социально изолированы или одиноки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крупина Н.А., Ширенова С.Д. Нарушения когнитивных функций при длительной социальной изоляции: результаты исследований на людях и экспериментов на животных // 2023. Т. 54. № 3. С. 18–35. <https://doi.org/10.31857/S0301179823040045>
2. Bai Y., Jabbari B., Ye S. et al. Regional expression of NAD(P)H oxidase and superoxide dismutase in the brain of rats with neurogenic hypertension // Am. J. Nephrol. 2009. V. 29. № 5. P. 483–492. <https://doi.org/10.1159/000178817>
3. Benjamin D.G., Gummanur P. Loneliness – Cancer of the Mind // Indian J. Palliat Care. 2023. № 2. P. 212–216. https://doi.org/10.25259/IJPC_200_2022
4. Beutel M.E., Klein E.M., Brahler E. et al. Loneliness in the general population: prevalence, determinants and relations to mental health // BMC Psychiatry. 2017. V. 17. № 1. 97. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1262-x>
5. Black C.N., Bot M., Revesz D. et al. The association between three major physiological stress systems and oxidative DNA and lipid damage // Psychoneuroendocrinology. 2017. V. 80. P. 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.03.003>
6. Borski R.J. Nongenomic membrane actions of glucocorticoids in vertebrates // Trends Endocrinol. Metab. 2000. V. 10. P. 427–436. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00325-8](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00325-8)
7. Bruce M.L. Depression and disability in late life: directions for future research // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2001. Spring. V. 9. № 2. P. 102–12.
8. Bu F., Steptoe A., Fancourt D. Who is lonely in lockdown? Cross-cohort analyses of predictors

- of loneliness before and during the COVID-19 pandemic // *Public Health*. 2020. V. 186. P. 31–34. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.06.036>
9. *Cacioppo J.T., Hawkey L.C., Crawford L.E. et al.* Loneliness and health: potential mechanisms // *Psychosom Med*. 2002. V. 64. P. 407–417. <https://doi.org/10.1097/00006842-200205000-00005>
 10. *Cacioppo J.T., Hawkey L.C.* Perceived social isolation and cognition // *Trends Cogn. Sci*. 2009. V. 10. P. 447–454. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.06.005>
 11. *Cacioppo J.T., Cacioppo S.* Social Relationships and Health: The Toxic Effects of Perceived Social Isolation // *Soc. Personal Psychol. Compass*. 2014. V. 8. № 2. P. 58–72. <https://doi.org/10.1111/spc3.12087>
 12. *Cacioppo S., Capitanio J.P., Cacioppo J.T.* Toward a neurology of loneliness // *Psychol Bull*. 2014. V. 140. № 6. P. 1464–1504. <https://doi.org/10.1037/a0037618>
 13. *Cacioppo J.T., Cacioppo S., Cole S.W. et al.* Loneliness across phylogeny and a call for comparative studies and animal models // *Perspect Psychol. Sci*. 2015. V. 10. P. 202–212. <https://doi.org/10.1177/1745691614564876>
 14. *Cacioppo J.T., Cacioppo S., Capitanio J.P., Cole S.W.* The neuroendocrinology of social isolation // *Annu. Rev. Psychol*. 2015. V. 66. P. 733–767. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015240>
 15. *Cacioppo S., Grippo A.J., London S. et al.* Loneliness: clinical import and interventions // *Perspect Psychol Sci*. 2015. № 2. P. 238–249. <https://doi.org/10.1177/1745691615570616>
 16. *Cacioppo J.T., Cacioppo S.* The growing problem of loneliness // *Lancet*. 2018. V. 391. № 10119. P. 426. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30142-9)
 17. Campaign to End Loneliness. About the Campaign. <https://www.campaigntoendloneliness.org/about-the-campaign>.
 18. *Campese V.M., Ye S., Zhong H., Yanamadala V. et al.* Reactive oxygen species stimulate central and peripheral sympathetic nervous system activity // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2004. V. 287. № 2. H695–H703. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00619.2003>
 19. *Cené C.W., Loehr L., Lin F.C. et al.* Social isolation, vital exhaustion, and incident heart failure: findings from the atherosclerosis risk in communities study // *Eur. J. Heart Fail*. 2012. V. 14. № 7. P. 748–753. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs064>
 20. *Cené C.W., Beckie T.M., Sims M. et al.* Effects of objective and perceived social isolation on cardiovascular and brain health: a scientific statement from the American heart association // *J. Am Heart Assoc*. 2022. V. 11. № 16. e026493. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026493>
 21. Coalition to End Social Isolation & Loneliness. <https://www.endsocialisolation.org/>
 22. *Colaiana M., Schiavone S., Zotti M. et al.* Neuroendocrine profile in a rat model of psychosocial stress: relation to oxidative stress // *Antioxidants Redox Signal*. 2013. V. 18. № 12. P. 1385–1399. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4569>
 23. *Cole S.W., Hawkey L.C., Arevalo J.M. et al.* Social regulation of gene expression in human leukocytes // *Genome Biol*. 2007. V. 8. № 9. R189. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-9-r189>
 24. *Cole S.W., Capitanio J.P., Chun K. et al.* Myeloid differentiation architecture of leukocyte transcriptome dynamics in perceived social isolation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015. V. 112. P. 15142–15147. <https://doi.org/10.1073/pnas.1514249112>
 25. *Collins C.C., Benedict J.* Evaluation of a community-based health promotion program for the elderly: lessons from seniors can // *Am. J. Health Promotion*. 2006. V. 21. № 1. P. 45–48. <https://doi.org/10.4278/0890-1171-21.1.45>
 26. *Dankoski E.C., Agster K.L., Fox M. et al.* Facilitation of serotonin signaling by SSRIs is attenuated by social isolation // *Neuropsychopharmacology*. 2014. V. 39. № 13. P. 2928–2837. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.162>
 27. *Di Angelantonio E., Bhupathiraju Sh.N., Wormser D. et al.* Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents // *Lancet*. 2016. V. 388. P. 776–786. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1)
 28. *Doane L.D. and Adam E.K.* Loneliness and cortisol: momentary, day-to-day, and trait associations // *Psychoneuroendocrinology*. 2010. V. 35. № 3. P. 430–441. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.08.005>
 29. *Dunfield K.A.* A construct divided: prosocial behavior as helping, sharing, and comforting subtypes // *Front. Psychol*. 2014. V. 5. P. 958. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00958>
 30. *Golaszewski N.M., LaCroix A.Z., Godino J.G. et al.* Evaluation of Social Isolation, Loneliness, and Cardiovascular Disease Among Older Women in the US // *JAMA Netw. Open*. 2022. V. 5. № 2. e2146461. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.46461>
 31. *Filipovic D., Todorovic N., Bernardi R.E., Gass P.* Oxidative and nitrosative stress pathways in the brain of socially isolated adult male rats demonstrating depressive- and anxiety-like symptoms // *Brain*

- Struct. Funct. 2017. V. 222. № 1. P. 1–20. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1218-9>
32. *Fokkema T., De Jong Gierveld J., Dykstra P.A.* Cross-national differences in older adult loneliness // *J. Psychol.* 2012. V. 146. P. 201–228. <https://doi.org/10.1080/00223980.2011.631612>
 33. *Forstermann U., Xia N., Li H.* Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis // *Circ. Res.* 2017. V. 120. № 4. P. 713–735. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309326>
 34. *Fry P.S., Debats D.L.* Self-efficacy beliefs as predictors of loneliness and psychological distress in older adults // *Int. J. Aging. Hum. Dev.* 2016. V. 55. № 3. P. 233–269. <https://doi.org/10.2190/kbvp-12te-2ery-bh26>
 35. *Gavrilovic L., Dronjak S.* Activation of rat pituitary-adrenocortical and sympatho-adrenomedullary system in response to different stressors // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2005. V. 26. № 5. P. 515–520.
 36. *Gerst-Emerson K., Jayawardhana J.* Loneliness as a public health issue: the impact of loneliness on health care utilization among older adults // *Am. J. Public Health.* 2015. V. 105. № 5. P. 1013–1019. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302427>
 37. *Glozier N., Toftler G.H., Colquhoun D.M. et al.* Psychosocial risk factors for coronary heart disease // *Med. J. Aust.* 2013. V. 199. P. 179–180. <https://doi.org/10.5694/mja13.10440>
 38. *Govindan R.M., Behen M.E., Helder E. et al.* Altered water diffusivity in cortical association tracts in children with early deprivation identified with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) // *Cereb Cortex.* 2010. V. 20. P. 561–569. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp122>
 39. *Hajek A., König H.H.* Social isolation and loneliness of older adults in times of the COVID-19 pandemic: can use of online social media sites and video chats assist in mitigating social isolation and loneliness? // *Gerontology.* 2021. V. 67. № 1. P. 121–124. <https://doi.org/10.1159/000512793>
 40. *Hanke M.L., Powell N.D., Stiner L.M. et al.* Beta adrenergic blockade decreases the immunomodulatory effects of social disruption stress // *Brain Behav. Immun.* 2012. V. 26. № 7. P. 1150–1159. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.07.011>
 41. *Hänsel A., Hong S., Cámara R.J.A., von Könel R.* Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. V. 35. № 1. P. 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.012>
 42. *Havranek E.P., Mujahid M.S., Barr D.A. et al.* Social determinants of risk and outcomes for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2015. V. 132. P. 873–898. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000228>
 43. *Hawkley L.C., Burleson M.H., Berntson G.G., and Cacioppo J.T.* Loneliness in everyday life: cardiovascular activity, psychosocial context, and health behaviors // *J. Pers. Soc. Psychol.* 2003. V. 85. № 1. P. 105–120. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.85.1.105>
 44. *Hawkley L.C., Masi C.M., Berry J.D., Cacioppo J.T.* Loneliness is a unique predictor of age-related differences in systolic blood pressure // *Psychol. Aging.* 2006. V. 21. № 1. P. 152–164. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.21.1.152>
 45. *Hawkley L.C., Cacioppo J.T.* Loneliness matters: A theoretical and empirical review of consequences and mechanisms // *Ann. Behav. Med.* 2010. V. 40. № 2. P. 218–227. <https://doi.org/10.1007/s12160-010-9210-8>
 46. *Hawkley L.C., Hughes M.E., Waite L. et al.* From social structure factors to perceptions of relationship quality and loneliness: The Chicago health, aging, and social relations study // *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2008. V. 63. № 6. P. S375–S384. <https://doi.org/10.1093/geronb/63.6.s375>
 47. *Hawkley L.C., Thisted R.A., Masi C.M., Cacioppo J.T.* Loneliness predicts increased blood pressure: 5-year cross-lagged analyses in middle-aged and older adults // *Psychol. Aging.* 2010. V. 25. № 1. P. 132–141. <https://doi.org/10.1037/a0017805>
 48. *Hawkley L.C., Cole S.W., Capitano J.P. et al.* Effects of social isolation on glucocorticoid regulation in social mammals // *Hormon Behav.* 2012. V. 62. № 3. P. 314–323. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.05.011>
 49. *Heidt T., Sager H.B., Courties G. et al.* Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells // *Naturo Med.* 2014. V. 20. № 7. P. 754–758. <https://doi.org/10.1038/nm.3589>
 50. *Hodgson S., Watts I., Fraser S. et al.* Loneliness, social isolation, cardiovascular disease and mortality: a synthesis of the literature and conceptual framework // *J. R. Soc. Med.* 2020. V. 113. № 5. P. 185–192. <https://doi.org/10.1177/0141076820918236>
 51. *Hoffner C.A., Bond B.J.* Parasocial relationships, social media, & well-being // *Curr. Opin. Psychol.* 2022. V. 45. P. 101306. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2022.101306>
 52. *Holt-Lunstad J., Smith T.B.* Loneliness and social isolation as risk factors for CVD: implications for evidence-based patient care and scientific inquiry // *Heart.* 2016. V. 102. № 13. P. 987–989. <https://doi.org/10.1136/heart-2016-024493>

- org/10.1136/heartjnl-2015-309242
53. Holt-Lunstad J., Smith T.B., Baker M. et al. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review // *Perspect Psychol. Sci.* 2015. V. 10. № 2. P. 227–237. <https://doi.org/10.1177/1745691614568352>
 54. Hostinar C.E., Sullivan R.M., Gunnar M.R. Psychobiological mechanisms underlying the social buffering of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: a review of animal models and human studies across development // *Psychol. Bull.* 2014. V. 140. № 1. P. 256–282. <https://doi.org/10.1037/a0032671>
 55. House J.S., Landis K.R., Umberson D. Social relationships and health // *Science (New York, N.Y.)*. 1988. V. 241. № 4865. P. 540–545. <https://doi.org/10.1126/science.3399889>
 56. Jensen K. Prosociality // *Curr Biol.* 2016. V. 26. № 16. P. R748–R752. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.07.025>
 57. Kaushal N., Nair D., Gozal D., Ramesh V. Socially isolated mice exhibit a blunted homeostatic sleep response to acute sleep deprivation compared to socially paired mice // *Brain Res.* 2012. № 1454. P. 65–79. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.03.019>
 58. Kaplan J.R., Manuck S.B., Clarkson T.B. et al. Social stress and atherosclerosis in normocholesterolemic monkeys // *Science.* 1983. V. 220. № 4598. P. 733–735. <https://doi.org/10.1126/science.6836311>
 59. Koba S. Angiotensin II, oxidative stress, and sympathetic nervous system hyperactivity in heart failure // *Yonago Acta Med.* 2018. V. 61. № 2. P. 103–109. <https://doi.org/10.33160/yam.2018.06.002>
 60. Krieger S.S., Zwart S.R., Mehta S. et al. Alterations in Saliva and Plasma Cytokine Concentrations During Long-Duration Spaceflight // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. 725748. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.725748>
 61. Kross E., Verduyn P., Demiralp E. et al. Facebook use predicts declines in subjective well-being in young adults // *PloS One.* 2013. V. 8. e69841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069841>
 62. Lahey B.B. Public health significance of neuroticism // *Am. Psychol.* 2009. V. 64. № 4. P. 241–256. <https://doi.org/10.1037/a0015309>
 63. Landeiro F., Barrows P., Nuttall Musson E. et al. Reducing social isolation and loneliness in older people: a systematic review protocol // *BMJ Open.* 2016. V. 7. № 5. P. e013778. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013778>
 64. Leigh-Hunt N., Bagguley D., Bash K. et al. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness // *Publ. Health.* 2017. V. 152. P. 157–171. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.07.035>
 65. Li H., Horke S., Forstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2014. V. 237. № 1. P. 208–219. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001>
 66. Li H. The role of oxidative stress in cardiovascular disease caused by social isolation and loneliness // *Redox Biol.* 2020. V. 37. 101585. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101585>
 67. Lim M.H., Manera K.E., Owen K.B. et al. The prevalence of chronic and episodic loneliness and social isolation from a longitudinal survey // *Sci. Rep.* 2023. V. 13. № 1. 12453. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39289-x>
 68. Liu Y., Mladinov D., Pietrusz J.L. et al. Glucocorticoid response elements and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in the regulation of endothelial nitric oxide synthase expression // *Cardiovasc. Res.* 2009. V. 81. № 1. P. 140–147. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn231>
 69. Lutgendorf S.K., DeGeest K., Dahmouh L. et al. Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients // *Brain Behav. Immun.* 2011 V. 25. № 2. P. 250–255. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.012>
 70. Mann F., Bone J.K., Lloyd-Evans B. et al. A life less lonely: the state of the art in interventions to reduce loneliness in people with mental health problems // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2017. V. 52. № 6. P. 627–638. <https://doi.org/10.1007/s00127-017-1392-y>
 71. Masi C.M., Chen H.Y., Hawkey L.C., and Cacioppo J.T. A meta-analysis of interventions to reduce loneliness // *Pers. Soc. Psychol. Rev.* 2011. V. 15. № 3. P. 219–266. <https://doi.org/10.1177/1088868310377394>
 72. Matthews K.A., Zhu S., Tucker D.C., Whooley M.A. Blood pressure reactivity to psychological stress and coronary calcification in the coronary artery risk development in young adults study // *Hypertension.* 2006. V. 47. № 3. P. 391–395. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000200713.44895.38>
 73. McNeal N., Scotti M.A., Wardwell J. et al. Disruption of social bonds induces behavioral and physiological dysregulation in male and female prairie voles // *Auton. Neurosci.* 2014. V. 180. P. 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.10.001>
 74. Mehta M.A., Golembo N.I., Nosarti C. et al. Amygdala, hippocampal and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: the English and Romanian adoptees study pilot // *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2009. V. 50. P. 943–951. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02111.x>

- org/10.1111/j.1469-7610.2009.02084.x
75. Meyers P.H., Nice C.M. Jr. The epidemiology of loneliness // Arch. Environ Health. 1964. V. 8. P. 775–776. <https://doi.org/10.1080/00039896.1964.10663756>
 76. Mumtaz F., Khan M.I., Zubair M., Dehpour A.R. Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model-A comprehensive review // Biomed. Pharmacother. 2018. V. 105. P. 1205–1222. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.086>
 77. Naik E., Dixit V.M. Mitochondrial reactive oxygen species drive proinflammatory cytokine production // J. Exp. Med. 2011. V. 208. № 3. P. 417–420. <https://doi.org/10.1084/jem.20110367>
 78. Ohta K.I., Suzuki S., Warita K. et al. Prolonged maternal separation attenuates BDNF-ERK signaling correlated with spine formation in the hippocampus during early brain development // J. Neurochem. 2017. V. 141. P. 179–194. <https://doi.org/10.1111/jnc.13977>
 79. Olujoke A.F., McCorry N.K., Donnelly M. Loneliness and social isolation interventions for older adults: a scoping review of reviews // BMC Public Health. 2020. V. 20. № 1. 129. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8251-6>
 80. Ong A.D., Uchino B.N., Wethington E. Loneliness and health in older adults: a mini-review and synthesis // Gerontology. 2016. V. 62. P. 443–449. <https://doi.org/10.1159/000441651>
 81. Oscar G. Wakabayashi M., Sugiyama Y. et al. Loneliness and increased hazardous alcohol use: data from a nationwide internet survey with 1-year follow-up // Int. J. Environ Res. Public Health. 2022. V. 19. № 19. P. 12086. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912086>
 82. Pace T.W., Hu F., Miller A.H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression // Brain Behav. Immun. 2007. V. 21. P. 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.009>
 83. Paredes J., Szeto A., Levine J.E. et al. Social experience influences hypothalamic oxytocin in the WHHL rabbit // Psychoneuroendocrinology. 2006. V. 31. P. 1062–1075. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.06.007>
 84. Perissinotto C.M., Stijacic Cenzer I., Covinsky K.E. Loneliness in older persons: a predictor of functional decline and death // Arch. Intern. Med. 2012. V. 172. № 14. P. 1078–1083. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1993>
 85. Powell N.D., Sloan E.K., Bailey M.T. et al. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via β -adrenergic induction of myelopoiesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. V. 110. № 41. P. 16574–16579. <https://doi.org/10.1073/pnas.1310655110>
 86. Preece M.A., Dalley J.W., Theobald D.E.H. et al. Region specific changes in forebrain 5-hydroxytryptamine 1A and 5-hydroxytryptamine 2A receptors in isolation-reared rats: an in vitro autoradiography study // Neuroscience. 2004. V. 123. P. 725–732. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.10.008>
 87. Peuler J.D., Scotti M.A., Phelps L.E. E al. Chronic social isolation in the prairie vole induces endothelial dysfunction: implications for depression and cardiovascular disease // Physiol. Behav. 2012. V. 106. № 4. P. 476–484. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.03.019>
 88. Powell N.D., Sloan E.K., Bailey M.T. et al. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via beta-adrenergic induction of myelopoiesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. V. 110. № 4. 16574–16579. <https://doi.org/10.1073/pnas.1310655110>
 89. Prior N.H., Bentz E.J., Ophir A.G. Reciprocal processes of sensory perception and social bonding: an integrated social-sensory framework of social behavior // Genes. Brain Behav. 2022. V. 21. № 3. e12781. <https://doi.org/10.1111/gbb.12781>
 90. Qualter P., Vanhalst J., Harris R. et al. Loneliness across the life span // Perspect. Psychol. Sci. 2015. V. 10. № 2. P. 250–264. <https://doi.org/10.1177/17456916155689>
 91. Rodriguez J.M., Monsalves-Alvarez M., Henriquez S., Llanos M.N., Troncoso R. Glucocorticoid resistance in chronic diseases // Steroids. 2016. V. 115. P. 182–192. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.09.010>
 92. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 Study. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. V. 76. № 25. P. 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
 93. Ruiz M.C., Appleton P.R., Duda J.L. et al. Social environmental antecedents of athletes' emotions // Int. J. Environ Res. Public Health. 2021. V. 18. № 9. P. 4997. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094997>
 94. Saha S. Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nuclei // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2005. V. 32. № 5–6. P. 450–456. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04210.x>
 95. Schafer S.C., Wallerath T., Closs E.I. et al. Dexamethasone suppresses eNOS and CAT-1

- and induces oxidative stress in mouse resistance arterioles // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. V. 288. № 1. H436–H444. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00587.2004>
96. *Sharma T., Padala P.R., Mehta J.L.* Loneliness and social isolation: determinants of cardiovascular outcomes // *Curr. Cardiol. Rev.* 2021. V. 17. № 6. e051121190873. <https://doi.org/10.2174/1573403X17666210129101845>
 97. *Schiavone S., Sorce S., Dubois-Dauphin M. et al.* Involvement of NOX2 in the development of behavioral and pathologic alterations in isolated rats // *Biol. Psychiatr.* 2009. V. 66. № 4. P. 384–392. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.033>
 98. *Schiavone S., Jaquet V., Trabace L., Krause K.H.* Severe life stress and oxidative stress in the brain: from animal models to human pathology // *Antioxidants Redox Signal.* 2013. V. 18. № 12. P. 1475–1490. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4720>
 99. *Schraml E., Quan P., Stelzer I., Fuchs R. et al.* Norepinephrine treatment and aging lead to systemic and intracellular oxidative stress in rats // *Exp. Gerontol.* 2007. V. 42. № 11. P. 1072– <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.08.003>
 100. *Selye H.* Stress and the General Adaptation Syndrome // *Br. Med. J.* 1950. V. 1. № 4667. P. 1383–1392. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4667.1383>
 101. *Siegrist J., Sies H.* Disturbed redox homeostasis in oxidative distress: a molecular link from chronic psychosocial work stress to coronary heart disease? // *Circ. Res.* 2017. V. 121. № 2. P. 103–105. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311182>
 102. *Silverman M. N., Esther M. S.* Glucocorticoid regulation of inflammation and its behavioral and metabolic correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction // *Ann. NY Acad. Sci.* 2012. V. 1261. P. 55–63. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x>
 103. *Siuda D., Tobias S., Rus A., Xia N., Forstermann U., Li H.* Dexamethasone upregulates Nox1 expression in vascular smooth muscle cells // *Pharmacology.* 2014. V. 94. № 1–2. P. 13–20. <https://doi.org/10.1159/000365932>
 104. *Sloan E.K., Capitanio J.P., Tarara R.P. et al.* Social stress enhances sympathetic innervation of primate lymph nodes: mechanisms and implications for viral pathogenesis // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. № 33. P. 8857–8865. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1247-07.2007>
 105. *Sloan E.K., Capitanio J.P., Tarara R.P., Cole S.W.* Social temperament and lymph node innervation // *Brain Behav. Immun.* 2008. V. 22. P. 717–726. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.10.010>
 106. *Sloan E.K., Capitanio J.P., Cole S.W.* Stress-induced remodeling of lymphoid innervation // *Brain Behav. Immun.* 2008. V. 22. P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.06.011>
 107. *Smith A.S., Birnie A.K., French J.A.* Social isolation affects partner-directed social behavior and cortisol during pair formation in marmosets, *Callithrix geoffroyi* // *Physiol. Behav.* 2011. V. 104. № 5. P. 955–961. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.06.014>
 108. *Smith K.J., Gavey S., Riddell N.E., Kontari P., Victor C.* The association between loneliness, social isolation and inflammation: a systematic review and meta-analysis // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. V. 112. P. 519–541. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.002>
 109. *Surkalim D.L., Luo M., Eres R. et al.* The prevalence of loneliness across 113 countries: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2022. V. 376. e067068. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067068>
 110. *Thayer J.F., Lane R.D.* A Model of Neurovisceral Integration in Emotion Regulation and Dysregulation // *J. Affect. Disord.* 2000. V. 61. P. 201–216. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00338-4)
 111. *Treiber F.A., Kamarck T., Schneiderman N., Sheffield D., Kapuku G., Taylor T.* Cardiovascular reactivity and development of preclinical and clinical disease states // *Psychosom. Med.* 2003. V. 65. № 1. P. 46–62. <https://doi.org/10.1097/00006842-200301000-00007>
 112. *VanderWeele T.J., Hawkey L.C., Thisted R.A., Cacioppo J.T.* A marginal structural model analysis for loneliness: Implications for intervention trials and clinical practice // *J. Clin. Cons. Psychol.* 2011. V. 79. № 2. P. 225–235. <https://doi.org/10.1037/a0022610>
 113. *Valtorta N., Hanratty B.* Loneliness, isolation and the health of older adults: do we need a new research agenda? // *J. R Soc Med Suppl.* 2012. V. 105. № 12. P. 518–522. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.120128>
 114. *Valtorta N.K., Kanaan M., Gilbody S. et al.* Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies // *Heart.* 2016. V. 102. № 13. P. 1009–1016. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308790>
 115. *VanTieghem M., Korom M., Flannery J. et al.* Longitudinal changes in amygdala, hippocampus and cortisol development following early caregiving adversity // *Dev. Cogn. Neurosci.* 2021. V. 48. 100916. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.100916>

116. *Victor C.R., Yang K.* The prevalence of loneliness among adults: A case study of the United Kingdom // *J. Psychol.* 2012. V. 146. P. 85–104. <https://doi.org/10.1080/00223980.2011.613875>
117. *Wang X.R., Yang J.W., Ji C.S. et al.* Inhibition of NADPH oxidase-dependent oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla mediates the antihypertensive effects of acupuncture in spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.* 2018. V. 71. № 2. P. 356–365. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09759>
118. *Wenzel P., Knorr M., Kossmann S. et al.* Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction // *Circulation.* 2011. V. 124. № 12. P. 1370–1381. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034470>
119. *White C.N., VanderDrift L.E., Heffernan K.S.* Social isolation, cognitive decline, and cardiovascular disease risk // *Curr. Opin. Psychol.* 2015. V. 5. P. 18–23.
120. *Williams R.B., Barefoot J.C., Califf R. et al.* Prognostic importance of social and economic resources among medically treated patients with angiographically documented coronary artery disease // *JAMA.* 1992. V. 267. P. 520–524.
121. World Health Organization (WHO). 2020. Fact sheets: Cardiovascular diseases (CVDs). [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
122. *Xia N., Li H.* Loneliness, Social Isolation, and Cardiovascular Health // *Antioxid. Redox Signal.* 2018. V. 28. № 9. P. 837–851. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7312>
123. *Yang S., Zhang L.* Glucocorticoids and vascular reactivity // *Curr. Vas.c Pharmacol.* 2004. V. 2. № 1. P. 1–12. <https://doi.org/10.2174/1570161043476483>
124. *Yu Y., Wei S.G., Zhang Z.H. et al.* Does aldosterone upregulate the brain renin-angiotensin system in rats with heart failure? // *Hypertension.* 2008. V. 51. № 3. P. 727–733. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.099796>

Social Isolation: Relationship with Cardiovascular Diseases

G. I. Lobov*

Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, 199034 Russia

**e-mail: LobovGI@infran.ru*

Abstract – Social and demographic changes in the recent decades have led to an increase in the prevalence of social isolation and loneliness in modern society. Social isolation and loneliness are common but underrated factors that determine health, especially cardiovascular health. In addition, the results of various studies have shown that the negative impact of loneliness and social isolation leads to dysfunction of other systems. Social isolation and loneliness are accompanied by the development of oxidative stress in brain structures. This stress activates neurons in the prefrontal cortex and limbic areas, which is accompanied by prolonged increased production of glucocorticoid hormones, eventually leading to resistance to glucocorticoids. At the same time, the sympathetic nervous system is also activated, which, against the backdrop of resistance to glucocorticoids, causes a persistent increase in blood pressure and the development of a pro-inflammatory state. As a result, lonely people experience increased peripheral vascular resistance and increased blood pressure. In addition, the atherosclerotic changes in the arteries develop faster. Although the molecular mechanisms responsible for increased cardiovascular risk in lonely and socially isolated people are not well studied, these changes have been proven to contribute to an increased risk of developing cardiovascular disease. Current measures to fight against loneliness and social isolation have the potential to reduce their negative impact on health. However, given their limited use, their effectiveness for society as a whole is insufficient. In order to better understand the mechanisms of the negative impact of loneliness and social isolation on cardiovascular health, more in-depth research and the development of more effective interventions are needed.

Keywords: social isolation, loneliness, hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, inflammation, oxidative stress, cardiovascular diseases