

Современные возможности лабораторной диагностики стресса: обзор

 Пёхова Я.Г.*,  Кузюкова А.А.,  Марченкова Л.А.

Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Последствия стресса негативно влияют как на физическое, так и на психическое здоровье. В последнее время наблюдается резкий рост интереса к изучению доказательных методов диагностики стресса и эффективных вмешательств по его коррекции.

ЦЕЛЬ. Комплексная оценка современных возможностей объективизации стресса при помощи лабораторной диагностики его маркеров по данным литературных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для отбора публикаций были изучены базы данных PubMed, Web of Science (Web of Science Core Collection и Medline), Cochrane Library databases, включались данные метаанализов и обзорных статей, полнотекстовые статьи, исследующие связь между лабораторными биомаркерами и стрессом. Глубина поиска публикаций составила 10 лет, с 2014 по 2024 г., также в обзор был включен ряд более ранних основополагающих работ по нейрофизиологии стресса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В настоящее время прослеживается тенденция роста заинтересованности ученых в биологической основе проявлений стресса, что отражается на увеличивающемся количестве публикаций по кортизолу и дегидроэпиандростерону (ДГЭА) за последние 10 лет. В обзоре отражен современный взгляд на роль лабораторных маркеров в диагностике стресса. Описаны такие биомаркеры, как кортизол (уровень всплеска после пробуждения, средний уровень кортизола в течение дня, суточная кривая кортизола, кортизол в волосах), альфа-амилаза слюны, ДГЭА и др., проанализирована информация об их чувствительности и специфичности в верификации острых и хронических стрессовых состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Кортизол является наиболее надежным и часто используемым лабораторным маркером как острого, так и хронического стресса, при этом изучение других потенциальных биомаркеров продолжает расти. Психометрические опросники и методы функциональной диагностики, отражающие степень симпатической активации, широко применяются в диагностике стресса. Комплексное использование различных инструментов диагностики, включая лабораторные биомаркеры стресса, обеспечит мультимодальный подход, будет способствовать созданию более полной картины стрессового ответа и позволит повысить степень верификации стрессовых состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стресс, хронический стресс, биомаркеры, кортизол, кортизол слюны, кортизол мочи, кортизол в волосах, альфа-амилаза слюны, дегидроэпиандростерон, симпатoadреналовая система, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

Для цитирования: Пёхова Я.Г., Кузюкова А.А., Марченкова Л.А. Современные возможности лабораторной диагностики стресса. Вестник восстановительной медицины. 2025; 24(1):67–74. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-1-67-74> [Pekhova Ya.G., Kuzuyukova A.A., Marchenkova L.A. Advanced Capabilities for In Vitro Stress Diagnostics: a Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2025; 24(1):67–74. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-1-67-74> (In Russ.).]

* Для корреспонденции: Пёхова Яна Геннадьевна, E-mail: pehovayg@nmicrk.ru

Статья получена: 12.11.2024
Статья принята к печати: 13.12.2024
Статья опубликована: 16.02.2025

Advanced Capabilities for In Vitro Stress Diagnostics: a Review

 Yana G. Pekhova*,  Anna A. Kuzyukova,  Larisa A. Marchenkova

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. The effects of stress negatively affect both physical and mental health. Recently, there has been a sharp increase in interest in studying evidence-based methods for diagnosing stress and effective interventions for its correction.

AIM. Comprehensive assessment of modern possibilities of stress objectification using laboratory diagnostics of its markers based on data from literary sources.

MATERIALS AND METHODS. To select publications, we studied the PubMed, Web of Science (Web of Science Core Collection and Medline), Cochrane Library databases, included data from meta-analyses and review articles, full-text articles investigating the relationship between laboratory biomarkers and stress. The search depth of publications was 10 years, from 2014 to 2024, and a number of earlier, fundamental works on the neurophysiology of stress were also included in the review.

RESULTS AND DISCUSSION. The biological basis of stress manifestations is a growing area of interest for scientists, as evidenced by the increasing number of publications on cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) over the past 10 years. The review reflects a modern view on the role of laboratory markers in stress diagnostics. Biomarkers such as cortisol (the level of the surge after awakening, the average level of cortisol during the day, the daily curve of cortisol, cortisol in the hair), salivary alpha-amylase, DHEA, etc. are described, information on their sensitivity and specificity in the verification of acute and chronic stress conditions is analyzed.

CONCLUSION. Cortisol is the most reliable and frequently used laboratory marker of both acute and chronic stress, while the study of other potential biomarkers continues to grow. Psychometric questionnaires and functional diagnostic methods reflecting the degree of sympathetic activation are widely used in stress diagnostics. The integrated use of various diagnostic tools, including laboratory biomarkers of stress, will provide a multimodal approach, will contribute to a more complete picture of the stress response and will increase the degree of verification of stress conditions.

KEYWORDS: stress, chronic stress, biomarkers, cortisol, salivary cortisol, urinary cortisol, hair cortisol, salivary alpha-amylase, dehydroepiandrosterone, sympathetic-adrenal system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis

For citation: Pehova Ya.G., Kuzyukova A.A., Marchenkova L.A. Advanced Capabilities for In Vitro Stress Diagnostics: a Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2025; 24(1):67–74. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-1-67-74> (In Russ.).

For correspondence: Yana G. Pekhova, E-mail: pehovayg@nmicrk.ru

Received: 12.11.2024

Accepted: 13.12.2024

Published: 16.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Стресс определяется как состояние, при котором постоянство внутренней среды организма находится под угрозой в связи с влиянием различных сильных внешних или внутренних факторов [1–3]. Реакция организма на стресс независимо от природы стрессора универсальна и характеризуется стереотипной активацией нейрогуморальной системы регуляции, вызывающей изменения функции нервной и эндокринной систем [4].

Теория нейрогуморальной регуляции стрессорного воздействия в настоящее время разработана достаточно фундаментально, что позволяет определить основные механизмы адаптивной реакции организма [5–7]. В развитии стресса наибольшее значение имеет активация двух систем: симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) оси [1, 2, 8]. Основными конечными эффекторами реакции на стресс являются высвобождение кортизола ГН-системой и выделение катехоламинов: норадреналина и адреналина периферической симпатoadреналовой системы, обуславливающих системное воздействие на организм, поскольку адреналовые рецепторы расположены практически во всех тканях и головном мозге [9, 10]. Гиперадреналинемия в свою очередь вызывает повышение содержания других гормонов и биологически активных

веществ, в частности глюкозы и холестерина. Повышенная секреторная активность стимулирует работу практически всех органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистую, дыхательную, мышечную, повышает интенсивность течения обменных процессов [8, 11].

Любой стресс, будь-то физический (вызванный болезнью, травмой) или психосоциальный (обусловленный эмоциональным перенапряжением, потрясением), сопровождается развитием цепной реакции, берущей начало от коры головного мозга [5, 6]. Мозг является центральным органом восприятия и адаптации к физическим и эмоциональным стрессорам через взаимодействие множества факторов от нейромедиаторов до эпигенетической регуляции и негеномных механизмов [5]. Нейрофизиологическими элементами нейрогуморальной адаптации организма при стрессе являются функциональные афферентно-эфферентные связи гипоталамуса, таламуса, миндалевидного тела, гиппокампа и различные зоны коры больших полушарий мозга (преимущественно префронтальная кора) [1, 5].

Стресс может быть острый (например, острое чувство одиночества или острая реакция утраты, возникающая на потерю близкого родственника; сильное эмоциональное потрясение, возникшее на негативную социальную оценку; ситуационно возникший страх замкнутого пространства) и хронический (например,

стресс, обусловленный длительным проживанием в бедности или в результате продолжительного пребывания в конфликтной ситуации, нахождения на территории военных действий). Острый стресс относится к кратковременному и адаптивному состоянию, в данном случае активация симпатoadреналовой системы и ГГН-оси направлена на мобилизацию защитных сил организма с целью преодоления возникшей угрозы, после исчезновения стрессора нейрогуморальный баланс вновь восстанавливается [1]. Термин «хронический стресс» относится к дистрессу — дезадаптивному состоянию, которое характеризуется длительной гиперактивностью ГГН-оси, фоновая и стресс-индуцированная секреция кортизола в этом случае повышена [9, 11]. Если дистрессовое состояние затягивается или стрессовая ситуация постоянно повторяется в течение времени, работа гормональных и нейрогуморальных осей становится дисфункциональной и неадаптивной, что влечет за собой неблагоприятные последствия для здоровья [11]. Постоянное повышение концентрации кортизола в крови, который хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывает негативное влияние на ядра гипоталамуса и другие отделы мозга, содержащие глюкокортикоидные рецепторы, среди которых центральное место занимает гиппокамп, участвующий в нейрогенезе и формировании памяти. Кроме того, кортизол повышает чувствительность к стрессу рецепторов центральных ядер миндалевидного тела головного мозга, что клинически связано с усилением чувства тревожности и страха у пациентов [12, 13]. Имунная система реагирует на повышенный уровень кортизола нарушением выработки цитокинов, истощением лимфоидной ткани, а также системным подавлением клеточного иммунитета, повышая риск развития и неблагоприятное течение онкологических, аутоиммунных, аллергических и различных вирусных и инфекционных заболеваний [14]. Повышенное содержание уровня глюкозы и холестерина в крови при стрессе, а также индукция агрегации тромбоцитов, увеличивают риск развития сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии [14]. Таким образом, хронический стресс приводит не только к ощущению психического истощения и потере производительности, но и к вторичным соматическим и психическим заболеваниям [15, 16].

Неблагоприятные последствия воздействия стресса на здоровье обуславливают необходимость его своевременной объективизации и последующего мониторинга для оценки динамики состояния с целью надежного определения эффективности терапевтических воздействий, направленных на устранение явлений дистресса. В настоящее время диагностика стрессовых состояний осуществляется при помощи специализированных опросников, целенаправленно определяющих наличие физических и психических проявлений стресса (чаще всего используются в психологии), инструментальных (как правило, оценивающих уровень симпатической активации и реактивности по параметрам вариабельности сердечного ритма, кожной проводимости, зрачковой реакции, электроэнцефалограммы, показателям частоты и глубины дыхания и др.) и лабораторных (измеряющих в биологическом материале маркеры, сигнализирующие о наличии стрессового состояния) методов [17–19].

ЦЕЛЬ

Комплексная оценка современных возможностей объективизации стресса при помощи лабораторной диагностики его маркеров по данным литературных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для отбора публикаций были изучены базы данных PubMed, Web of Science (Web of Science Core Collection и Medline), Cochrane Library databases, включались данные метаанализов и обзорных статей, полнотекстовые статьи, исследующие связь между лабораторными биомаркерами и стрессом. Поиск проводился по комбинации терминов, которые включали стресс, хронический стресс со следующими ключевыми словами: биомаркеры, кортизол, кортизол слюны, кортизол мочи, кортизол в волосах, альфа-амилаза слюны, ДГЭА, симпатoadреналовая система, ГГН-ось. Глубина поиска публикаций составила 10 лет, с 2014 по 2024 г., также в обзор был включен ряд более ранних основополагающих работ по нейрофизиологии стресса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Роль лабораторных маркеров в диагностике стресса

На основании накопленных данных убедительно показана возможность лабораторной диагностики стресса [17, 18]. Ниже будут рассмотрены кортизол и другие периферические лабораторные биомаркеры стресса, будут проанализированы возможности их применения в диагностике острых и хронических стрессовых состояний [19].

Анализ публикационной активности в базе данных PubMed показал, что интерес ученых к биомаркерам стресса оставался всегда на высоком уровне, менялся только взгляд на роль различных лабораторных маркеров в нейрофизиологии стресса. Начиная с конца XX в., отмечается достоверный рост исследований, посвященных кортизолу и дигидроэпиандростерону (ДГЭА), который достигает пика к 2020 г. (период пандемии), в дальнейшем количество публикаций незначительно снижается. За последние 10 лет (2014–2024 гг.) найдено 2513 и 734 публикации, посвященных кортизолу и ДГЭА соответственно, что в 1,6 раза больше, чем за предыдущие 10 лет (2003–2013 гг.; 1514 и 471 публикаций). Обратная тенденция прослеживается по кортикотропин-релизинг-гормону и адренокортикотропному гормону (АКТГ): отмечается сокращение публикаций практически в 2 раза за период с 2003–2013 по 2014–2024 гг. Публикации, рассматривающие адреналин, норадреналин, дофамин, соматотропный гормон (СТГ), пролактин, окситоцин в качестве стрессовых маркеров, представлены в значительно меньшем количестве по сравнению с вышеперечисленными гормонами, их число несущественно различается между последними десятилетиями. При этом обращает на себя внимание увеличивающееся количество исследований, посвященных альфа-амилазе слюны. При относительно небольшом общем количестве публикаций прослежено увеличение их количества более чем в 3 раза за последние 10 лет.

Кортизол

Кортизол является главным и одним из наиболее часто определяемых биомаркеров стресса. Уровень

кортизола реагирует как на острый, так и на хронический стресс [6]. При остром стрессе повышение концентрации кортизола является частью адаптивного ответа, активирует ряд физиологических функций: улучшает кровоснабжение мозга, повышает метаболизм, увеличивает сердечный выброс, усиливает функции всех афферентных систем организма. В условиях хронического стресса кумулятивное воздействие кортизола и/или длительное нарушение регуляции его секреции, напротив, является дезадаптивным и связанным с прогрессированием нарушений как психического, так и физического здоровья [7, 8, 14]. Это делает анализ долговременной секреции кортизола важнейшим параметром для исследования биологической основы взаимосвязи проявлений стресса и состояния здоровья [18].

Кортизол крови, слюны, мочи

Измерения кортизола традиционно осуществляли в крови, слюне или моче. Однако эти исследования имеют ряд значительных ограничений [14, 20]. Уровень кортизола не постоянен в течение суток, что обусловлено его физиологическим суточным ритмом, а также различными экзогенными воздействиями на организм (например, влияние пищи, лекарственных препаратов, никотина, интенсивной физической нагрузки) [18, 21] и немодифицируемыми факторами, такими как пол, возраст, расовая принадлежность [22].

Суточный ритм кортизола разделяют на несколько ключевых компонентов, которые повышают точность диагностики стресса. Уровень кортизола обычно наиболее высок при пробуждении (резко увеличивается в среднем на 50–60 % в первые 30–60 минут после пробуждения), быстро падает в последующие несколько часов, затем медленно снижается, достигая наименьшей концентрации перед сном [21, 23]. Нормальный уровень кортизола в крови в зависимости от единиц измерения составляет 80–600 нмоль/л (0,05–0,25 мкг/мл; 30–160 нг/мл), что отражает суточный характер секреции кортизола [16, 23, 24].

Основными вариантами исследования являются оценка уровня всплеска кортизола после пробуждения (called the cortisol awakening response — CAR), средний уровень кортизола в течение дня (daily average cortisol — DAC) и суточная кривая кортизола (the diurnal cortisol slope — DCS) — степень изменения концентрации кортизола от утра к вечеру в период бодрствования [25, 26].

Ранние работы по изучению кортизола в основном были сосредоточены на DAC. Открытие CAR в конце 90-х гг. привлекло к нему пристальное внимание исследователей. Уровень всплеска кортизола после пробуждения стал наиболее часто исследуемым параметром и использовался как показатель целостности и нормальной регуляции ГГН-оси [25, 27]. В ряде исследований 2000-х гг. показана связь между хроническим стрессом и повышенной концентрацией кортизола в течение первого часа после утреннего пробуждения [28]. В настоящее время установлено, что CAR не дает информации о долгосрочном выбросе кортизола, следовательно, диагностика хронического стресса с помощью данного измерения затруднена [29]. При этом получены доказательства связи низкого или чрезмерно высокого уровня всплеска кортизола в ответ на стресс с более неблагоприятными прогнозами для здоровья [30].

Секреция кортизола слюны также подчинена суточному ритму. При увеличении уровня кортизола в крови происходит синхронное повышение кортизола в слюне через 1 минуту. При проникновении в слюнные железы кортизол частично превращается в кортизон, поэтому его уровень в слюне меньше, чем в крови, и в норме варьирует в диапазоне 8,2–52,4 нмоль/л (1–1,6 нг/мл) [16, 24]. Важно отметить, что уровень гормона в слюне не зависит от ферментов и интенсивности слюновыделения и коррелирует с уровнем кортизола в крови [20]. Кортизол слюны нестабилен при комнатной температуре: забранный материал необходимо хранить в холодильнике при температуре +2–8 °С, исследование должно быть проведено в день забора слюны [20]. При этом, учитывая неинвазивность метода и легкость забора лабораторного материала, кортизол слюны широко используется в наблюдениях за физиологическими суточными колебаниями кортизола, несмотря на сложности с хранением материала [16].

Количественное определение уровня кортизола в моче наиболее часто оценивается при помощи определения свободного кортизола в суточной моче. Приблизительно 1 % кортизола, секретируемого в течение суток, выделяется мочой в неизменном и не связанном с белками виде. Диапазон содержания свободного кортизола в моче составляет в среднем 36–137 мкг/сут [16, 31]. Уровень свободного кортизола в суточной моче не зависит от циркадных колебаний кортизола и отражает суммарную секрецию гормона корой надпочечников. Несмотря на неинвазивность и безболезненность метода, он имеет ряд ограничений: пациенты должны носить специализированный сосуд для сбора мочи в течение 24 часов, собранная моча нуждается в охлаждении с момента сбора до доставки в лабораторию [20]. Различные внешние факторы, включая беременность и прием лекарственных препаратов, могут влиять на концентрацию кортизола в моче [31].

Уровень кортизола как маркера острой реакции на стресс определяется при изучении спонтанных и смоделированных стрессовых состояний, а также при оценке эффективности различных антистрессовых мероприятий. Традиционные измерения кортизола в плазме, слюне и моче достоверно показывают концентрацию гормона в течение короткого периода отбора проб и доказали свою надежность для диагностики остро возникшего стрессового состояния [27]. В случае острой стрессовой ситуации уровень кортизола повышается и достигает пика концентрации примерно через 15–30 минут после события, вызвавшего стресс, а затем постепенно снижается, даже если влияние стрессового фактора сохраняется в течение некоторого времени. Следовательно, взятие анализа по истечении данного временного окна будет иметь крайне низкую информативность [28, 32].

Накапливающийся объем исследований по изучению циркадной изменчивости уровня кортизола показывает важность оценки суточной кривой кортизола в лабораторной диагностике стресса [26]. В настоящее время доказано, что более плоская кривая DCS в течение суток (включая низкий утренний и/или высокий вечерний уровни кортизола) указывает на нарушение регуляции ГГН-оси и отражает наиболее неблагоприятные исходы для здоровья, такие как сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания, онкология, тяжелая

депрессия и высокий риск суицида [25, 33, 34]. Таким образом, данный метод наиболее надежен при диагностике хронического стресса по сравнению с исследованием уровнем всплеска кортизола после пробуждения и среднего уровня кортизола в течение дня [25].

Кортизол в волосах

Анализ концентрации кортизола в волосах (hair cortisol concentrations — HCC) является важной разработкой и достижением в диагностике хронического стресса [35, 36]. Рост волос составляет в среднем около 1 см в месяц. Таким образом, образцы волос длиной в 1 см, расположенные ближе всего к коже головы, могут содержать информацию о выбросе кортизола за последний месяц. Аналогично образец волос длиной 3 см, расположенный ближе всего к коже головы, позволяет уточнить среднее содержание кортизола за последние три месяца и оценить уровень хронического стресса. Референтные значения кортизола в волосах до конца не определены и варьируют в широких пределах: от 1,7 до 153,2 пг/мл [20]. По сравнению с другими методами отбора проб, HCC имеет ряд преимуществ. Взятие материала для исследования не является инвазивным методом, материал можно хранить при комнатной температуре, на результаты анализа не влияют суточные колебания кортизола и действие экзогенных факторов [36, 37]. Данный метод является многообещающим новым инструментом, обеспечивающим количественную оценку общего кортизола, секретируемого в волосы в течение нескольких недель, месяцев роста волос [35, 36]. В то время как кортизол слюны и мочи фиксирует уровни кортизола в реальном времени, HCC представляет собой дополнительное средство мониторинга стресса, демонстрируя системное воздействие кортизола в течение более длительного временного периода. В настоящее время анализ HCC подтвердил свою достоверность, высокую надежность в повторных испытаниях и стабильность при воспроизведении результатов [35].

Другие биомаркеры стресса

Выявление и изучение потенциальных биомаркеров стресса является постоянно развивающейся областью исследований в медицине. Взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем играют важную роль в формировании индивидуальной реакции на хронический стресс. Наряду с основным диагностическим маркером стресса (кортизолом), изучаются дополнительные нейроэндокринные и иммунные метаболиты оценки уровня стресса, такие как альфа-амилаза слюны, адреналин и норадреналин, дофамин, ДГЭА, эндокринные гормоны (АКТГ, СТГ, пролактин, эстрадиол, окситоцин), С-реактивный белок, интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли-альфа, фактор роста, BDNF (brain-derived neurotrophic factor — нейротрофический фактор мозга), глюкоза, триглицериды, холестерин и др. [18, 19]. К наиболее часто используемым нейроэндокринным биомаркерам (помимо кортизола) относят катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин) и ДГЭА [19]. Среди иммунных маркеров как потенциальных диагностических маркеров хронического стресса наибольший интерес исследователей представляют ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-альфа, С-реактивный белок [19]. Выше-

перечисленные нейроэндокринные и иммунные лабораторные маркеры не являются высокочувствительными и специфичными в диагностике стресса, могут применяться только как адъювантные методики и требуют дальнейшего изучения [18].

Альфа-амилаза слюны

Альфа-амилаза слюны (Salivary α -amylase — sAA) — это фермент, который вырабатывается локально в слюнных железах и контролируется вегетативной нервной системой [4]. sAA была предложена в качестве маркера активности симпатической нервной системы и, следовательно, важным биомаркером острого стресса [1, 18]. В норме уровень sAA наиболее низкий ранним утром и самый высокий поздним вечером, референтные значения составляют 90–250 ед/мл [32]. Задачей фермента является расщепление углеводов на усвояемые олигосахариды, потребность в которых крайне возрастает в условиях острого стресса. В ответ на стресс концентрация альфа-амилазы в слюне резко увеличивается, таким образом, повышение уровня sAA при воздействии стрессового фактора является адаптивной реакцией организма, отражающей реактивное функционирование вегетативной нервной системы [38]. При этом исследования последних лет по изучению sAA не подтвердили ее надежность и специфичность как диагностического маркера активности симпатической нервной системы [39]. В настоящее время показано, что активность sAA связана с активацией не только симпатической, но и парасимпатической нервной системы, и sAA рассматривается как периферический биомаркер глобальной активности вегетативной нервной системы [40], что ограничивает ее применение в диагностике стрессовых состояний и требует дальнейшего изучения [41–43].

Катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин)

Адреналин и норадреналин являются частью реакции симпатической нервной системы на стрессовый фактор. Адреналин, вырабатываемый мозговым веществом надпочечников, в первую очередь связан с эмоциональным стрессом, в то время как норадреналин, вырабатываемый мозговым веществом надпочечников и симпатическими нервными окончаниями, — с физическим [20, 44]. Дофамин является важнейшим нейромедиатором дофаминергической системы головного мозга: регулирует поведение, связанное с вознаграждением, через мезолимбический дофаминергический путь, а также гормоном коры надпочечников [45]. При воздействии стресса модуляция дофаминергической системы вознаграждения необходима для мониторинга и выбора оптимального процесса преодоления стрессовых ситуаций. Аверсивные стрессовые события приводят к дезрегуляции дофаминергической системы, нарушая чувствительность к вознаграждению, что тесно связано с хронической депрессией, обусловленной стрессом [46]. Адреналин, норадреналин и дофамин (вырабатываемый надпочечниками) можно измерить в моче и сыворотке крови, однако предпочтительнее 24-часовое исследование катехоламинов в моче, поскольку измерения в сыворотке крови могут давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты в связи со стрессом от инъекции при взятии материала [19]. Важно понимать, что на изменение концен-

трации катехоламинов влияет не только переживаемый стресс, но и ряд заболеваний и состояний, таких как нейроэндокринные опухоли, острый коронарный синдром, дефицит витаминов и микроэлементов, психические заболевания, прием лекарственных препаратов и др. [44].

Дегидроэпиандростерон

ДГЭА является стероидным гормоном, большая часть которого синтезируется из холестерина в сетчатой зоне коры надпочечников в ответ на АКТГ и около 10 % — в половых железах [47]. Несмотря на то, что его основной функцией является регуляция метаболизма половых гормонов, высвобождение ДГЭА в организме человека представляет все больший интерес при исследовании стресса. Данный гормон рассматривается как естественный антагонист кортизола: улучшает психическое состояние во время острого стресса, играет защитную роль при реакции на стресс, противодействуя эффектам кортизола [48]. Уровень циркулирующего ДГЭА тесно связан с возрастом и полом; кроме того, прослежены корреляции между низким уровнем ДГЭА и ишемической болезнью сердца, ожирением, эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом, а также стрессом [47, 48].

В процессе метаболизма ДГЭА трансформируется в свою сульфатированную форму — ДГЭА-С [49]. ДГЭА-С — надежный показатель активности коры надпочечников, связанный с хроническим стрессом, тогда как простая форма ДГЭА отражает реакцию на острые стрессовые факторы [49, 50]. Исследования не выявили разницы между информативностью показаний ДГЭА в различных биологических средах (кровь, слюна, моча); ДГЭА-С принято оценивать в сыворотке крови [48].

Результаты метаанализа 2021 г. убедительно показали, что изменение концентрации ДГЭА является частью ответа организма на острый стресс [51]. Уровень ДГЭА повышается после острого стрессового события независимо от его типа и продолжительности, достигая пика в конце стрессовой ситуации, а затем постепенно снижается и возвращается к исходному уровню примерно через 1 час. Величина колебаний уровня ДГЭА в ответ на стресс уменьшается с возрастом, более выражена у женщин, подростков и людей с ожирением [51].

Согласно данным литературного обзора 2023 г., соотношение концентрации кортизола и ДГЭА можно рассматривать как объективный показатель оценки психо-

социального стресса [48]. Острый стресс приводит к повышению уровня кортизола, что влечет за собой более высокое соотношение кортизол/ДГЭА, тогда как при дистрессовых состояниях можно ожидать снижения соотношения кортизол/ДГЭА, что указывает на дисфункции ГГН-оси, а также на дисбаланс в антагонистических отношениях между кортизолом и ДГЭА [48, 52]. Авторы обзора выявили достоверные корреляции между оценкой субъективного стресса, вариабельностью сердечного ритма и уровнями кортизола и ДГЭА у здоровых людей [53]. Необходимы дальнейшие исследования с акцентом на мультимодальные методы диагностики для более полного понимания взаимосвязи между лабораторными и физиологическими показателями стресса, такими как вариабельность сердечного ритма и электрокожная активность [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стресс представляет собой актуальную и серьезную проблему для общественного здравоохранения. Влияние стресса на здоровье носит многогранный характер, и бремя стресса продолжает расти [54]. Из-за сложности диагностики и большого количества пациентов, у которых недооценивались последствия перенесенного стресса, поиск новых маркеров, связанных со стрессом, представляет все больший интерес, что отражается на увеличивающемся количестве исследований по этой проблеме [15]. Лабораторные биомаркеры могут облегчить диагностику стресса в клинической практике, позволят как можно раньше начать соответствующее лечение и мониторировать эффективность терапии стрессовых расстройств [14, 26].

Данный обзор помогает определить значимость лабораторных маркеров в распознавании острых и хронических стрессовых состояний. Наиболее изученным и надежным биомаркером стресса является кортизол, при этом продолжается работа по исследованию и других потенциальных биомаркеров [6, 15, 18]. Необходимы дальнейшие исследования в области верификации стрессовых состояний с акцентом на мультимодальный подход, включающий сочетанное применение психометрической оценки с методами лабораторной и функциональной диагностики. Важность такого подхода заключается в возможности более комплексного понимания механизмов стресса и его влияния на психическое и физическое здоровье.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пёхова Яна Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел нейрореабилитации и клинической психологии, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2754-1021>

Кузюкова Анна Александровна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом нейрореабилитации и клинической психологии, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9275-6491>

Марченкова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательского управ-

ления, заведующий отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, профессор кафедры восстановительной медицины, физической терапии и медицинской реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают свое авторство в соответствии с международными критериями ICMJE (все авторы внесли значительный вклад в концепцию, дизайн исследования и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательный вариант до публикации). Наибольший вклад распределен следующим образом: Пёхова Я.Г. — научное обоснование, анализ данных, написание черновика руко-

писи; Кузюкова А.А. — научное обоснование, проведение исследования, анализ данных, написание черновика рукописи; Марченкова Л.А. — проверка и редактирование рукописи.

Источники финансирования. Данное исследование не было поддержано никакими внешними источниками финансирования.

Конфликт интересов. Марченкова Л.А. — председатель редакционного совета журнала «Вестник восстановительной медицины». Остальные авторы заявляют отсутствие конфликта интересов.

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора.

ADDITIONAL INFORMATION

Yana G. Pekhova, Ph.D. (Med.), Senior Researcher, Department of Neurorehabilitation and Clinical Psychology, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2754-1021>

Anna A. Kuzyukova, Ph.D. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department of Neurorehabilitation and Clinical Psychology, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9275-6491>

Larisa A. Marchenkova, D.Sc. (Med.), Head of the Research Department, Head of the Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, Professor at the Department of Restorative Medicine, Physical Therapy and Medical Rehabilitation, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>

Author Contributions. All authors confirm their authorship according to the international ICMJE criteria (all authors contributed significantly to the conception, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Special contributions: Pekhova Ya.G. — conceptualization, formal analysis, writing original draft; Kuzyukova A.A. — conceptualization, formal analysis, investigation, writing original draft; Marchenkova L.A. — writing review and editing.

Funding. This study was not supported by any external funding sources.

Disclosure. Marchenkova L.A. — Chair of the Editorial Council of Bulletin of Rehabilitation Medicine Journal. Other authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Data Access Statement. The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author.

Список литературы / References

- Engert V., Linz R., Grant J.A. Embodied stress: The physiological resonance of psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 105: 138–146. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.221>
- Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5(7): 374–381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
- Behrends J., Bischofberger J., Deutzmann R. et al. *Physiologie*. Stuttgart: Thieme. 2017; 831 p. <https://dx.doi.org/10.1055/b-004-132217>
- Giacomello G., Scholten A., Parr M.K. Current methods for stress marker detection in saliva. *J Pharm Biomed Anal*. 2020; 191: 113604. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113604>
- McEwen B.S., Bowles N.P., Gray J.D. et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience*. 2015; 18(10): 1353–1363. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>
- Shields G.S., Sazma M.A., Yonelinas A.P. The effects of acute stress on core executive functions: A meta-analysis and comparison with cortisol. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 68: 651–668. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.038>
- Sapolsky R.M. Glucocorticoids, the evolution of the stress-response, and the primate predicament. *Neurobiol Stress*. 2021; 14: 100320. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100320>
- Eddy P., Wertheim E.H., Hale M.W. et al. A Systematic Review and Revised Meta-analysis of the Effort-Reward Imbalance Model of Workplace Stress and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Measures of Stress. *Psychosom Med*. 2023; 85(5): 450–460. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000001155>
- Marty M.A., Segal S.L. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th Ed. American Psychiatric Publishing. 2013; 947 p.
- Chow Y., Masiak J., Mikotajewska E. et al. Limbic brain structures and burnout-A systematic review. *Adv Med Sci*. 2018; 63(1): 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.11.004>
- Engel S., Laufer S., Klusmann H. et al. Cortisol response to traumatic stress to predict PTSD symptom development — a systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Eur J Psychotraumatol*. 2023; 14(2): 2225153. <https://doi.org/10.1080/20008066.2023.2225153>
- Rincon-Cortes M., Herman J.P., Lupien S. et al. Stress: Influence of sex, reproductive status and gender. *Neurobiol Stress*. 2019; 9(10): 100155. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100155>
- Woo E., Sansing L.H., Arnsten A.F.T. et al. Chronic Stress Weakens Connectivity in the Prefrontal Cortex: Architectural and Molecular Changes. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2021; 5: 24705470211029254. <https://doi.org/10.1177/24705470211029254>
- Agorastos A., Chrousos G.P. The neuroendocrinology of stress: The stress-related continuum of chronic disease development. *Mol Psychiatry*. 2022; 27(1): 502–513. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01224-9>
- Ganesan A., Kumar G., Gauthaman J. et al. Exploring the Relationship between Psychoneuroimmunology and Oral Diseases: A Comprehensive Review and Analysis. *J Lifestyle Med*. 2024; 14(1): 13–19. <https://doi.org/10.15280/jlm.2024.14.1.13>
- Balasamy S., Atchudan R., Arya S. et al. Cortisol: Biosensing and detection strategies. *Clin Chim Acta*. 2024; 562: 119888. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119888>
- Iob E., Steptoe A. Cardiovascular Disease and Hair Cortisol: a Novel Biomarker of Chronic Stress. *Current Cardiology Reports*. 2019; 21(10): 116. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1208-7>
- Noushad Sh., Ahmed S., Ansari B. et al. Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2021; 15(5): 46–59.
- Kokka I., Chrousos G.P., Darviri C. et al. Measuring Adolescent Chronic Stress: A Review of Established Biomarkers and Psychometric Instruments. *Horm Res Paediatr*. 2023; 96(1): 74–82. <https://doi.org/10.1159/000522387>
- Iqbal T., Elahi A., Wijns W. et al. Cortisol detection methods for stress monitoring in connected health. *Health Sciences Review*. 2023; 6(3): 100079. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100079>

21. Nater U.M., Skoluda N., Strahler J. Biomarkers of stress in behavioural medicine. *Curr Opin Psychiatry*. 2013; 26(5): 440–445. <https://dx.doi.org/10.1097/YCO.0b013e328363b4ed>
22. Tian R., Hou G., Song L. et al. Chronic grouped social restriction triggers long-lasting immune system adaptations. *Oncotarget*. 2017; 8(20): 33652–33657. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16856>
23. Kiecolt-Glaser J.K., Preacher K.J., MacCallum R.C. et al. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(15): 9090–9095. <https://doi.org/10.1073/pnas.1531903100>
24. Mert M., Tanakol R., Karpuzoglu H. et al. Spectral effect: each population must have its own normal midnight salivary cortisol reference values determined. *Arch. Med. Sci*. 2013; 9: 872–876. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.38681>
25. Adam E.K., Quinn M.E., Tavernier R. et al. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health out-comes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 83: 25–41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.018>
26. Rogerson O., Wilding S., Prudenzi A. et al. Effectiveness of stress management interventions to change cortisol levels: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2024; 159: 106415. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106415>
27. Ostinelli G., Scovronec AlcetaS., Ouellette A.S. et al. Deciphering the Association Between Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis Activity and Obesity: A Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2021; 29(5): 846–858. <https://doi.org/10.1002/oby.23125>
28. De Vente W., Olff M., Van Amsterdam J. et al. Physiological differences between burnout patients and healthy controls: Blood pressure, heart rate, and cortisol responses. *Occup Environ Med*. 2003; 60(Suppl. 1): i54–61. https://doi.org/10.1136/oem.60.suppl_1.i54
29. Lovallo W.R. *Stress and Health: Biological and Psychological Interactions*. Thousand Oaks, CA: SAGE. 3rd Ed. 2016. 352 p.
30. Benz A., Meier M., Mankin M. et al. The duration of the cortisol awakening pulse exceeds sixty minutes in a meaningful pattern. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 105: 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.225>
31. John K.A., Cogswell M.E., Campbell N.R. et al. Accuracy and Usefulness of Select Methods for Assessing Complete Collection of 24-Hour Urine: A Systematic Review. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016; 18(5): 456–467. <https://doi.org/10.1111/jch.12763>
32. Steckl A.J., Ray P. Stress biomarkers in biological fluids and their point-of-Use detection. *ACS Sens*. 2018; 3(10): 2025–2044. <https://doi.org/10.1021/acssensors.8b00726>
33. O'Connor D.B., Gartland N., O'Connor R.C. Stress, cortisol and suicide risk *Int. Rev. Neurobiol*. 2020; 152: 101–130. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2019.11.006>
34. Ruttle P.L., Javaras K.N., Klein M.H. et al. Concurrent and longitudinal associations between diurnal cortisol and body mass index across adolescence. *J. Adolesc. Health*. 2013; 52(6): 731–737. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2012.11.013>
35. Stalder T., Steudte-Schmiedgen S., Alexander N. et al. Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A metaanalysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 77: 261–274. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.017>
36. Li Y., Jia W., Yan N. et al. Associations between chronic stress and hair cortisol in children: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2023; 329: 438–447. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.123>
37. Pageau L.M., Ng T.J., Ling J. et al. Associations between hair cortisol and blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2023; 41(6): 875–887. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003412>
38. Łoś K., Waszkiewicz N. Biological Markers in Anxiety Disorders. *J Clin Med*. 2021; 10(8): 1744. <https://doi.org/10.3390/jcm10081744>
39. Bosch J.A., Veerman E.C., de Geus E.J. et al. α-Amylase as a reliable and convenient measure of sympathetic activity: Don't start salivating just yet! *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36(4): 449–453. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.12.019>
40. Thieux M., Guyon A., Seugnet L. et al. Salivary α-amylase as a marker of sleep disorders: A theoretical review. *Sleep Med Rev*. 2024; 74: 101894. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2023.101894>
41. Engeland C.G., Bosch J.A., Rohleder N. Salivary biomarkers in psychoneuroimmunology. *Curr Opin Behav Sci*. 2019; 28: 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2019.01.007>
42. Chojnowska S., Ptaszyńska-Sarosiek I., Kępka A. et al. Salivary Biomarkers of Stress, Anxiety and Depression. *J Clin Med*. 2021; 10(3): 517. <https://doi.org/10.3390/jcm10030517>
43. O'Leary E.D., Howard S., Hughes B.M. et al. Salivary α-amylase reactivity to laboratory social stress with and without acute sleep restriction. *Journal of Psychophysiology*. 2015; 29(2): 55–63. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1027/0269-8803/a000134>
44. Tank A.W., Lee Wong D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr Physiol*. 2015; 5(1): 1–15. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140007>
45. Cabib S., Puglisi-Allegra S. The mesoaccumbens dopamine in coping with stress. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012; 36(1): 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.04.012>
46. Ja-Hyun Baik. Stress and the dopaminergic reward system. *Exp Mol Med*. 2020; 52(12): 1879–1890. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00532-4>
47. Nenezic N., Kostic S., Strac D.S. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA): Pharmacological Effects and Potential Therapeutic Application. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2023; 23(8): 941–952. <http://dx.doi.org/10.2174/1389557522666220919125817>
48. Ahmed T., Qassem M., Kyriacou P.A. Measuring stress: a review of the current cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) measurement techniques and considerations for the future of mental health monitoring. *Stress*. 2023; 26(1): 29–42. <https://doi.org/10.1080/10253890.2022.2164187>
49. van Zuiden M., Haverkort S.Q., Tan Z. et al. DHEA and DHEA-S levels in posttraumatic stress disorder: A meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 84: 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.06.010>
50. Lennartsson A.K., Arvidson E., Börjesson M. et al. DHEA-S production capacity in relation to perceived prolonged stress. *Stress*. 2022; 25(1): 105–112. <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.2024803>
51. Dutheil F., de Saint Vincent S., Pereira B. et al. DHEA as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 688367. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.688367>
52. Asadikaram G., Khaleghi E., Sayadi, A. et al. Assessment of hormonal alterations in major depressive disorder: A clinical study. *PsyCh Journal*. 2019; 8(4): 423–430. <https://doi.org/10.1002/pchj.290>
53. Mazgelytė E., Chomentauskas G., Dereškevičiūtė E. et al. Association of salivary steroid hormones and their ratios with time-domain heart rate variability indices in healthy individuals. *J Med Biochem*. 2021; 40(2): 173–180. <https://doi.org/10.5937/jomb0-26045>
54. O'Connor D.B., Thayer J.F., Vedhara K. Stress and health: a review of psychobiological processes *Annu. Rev. Psychol*. 2021; 72(1): 663–688. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-062520-122331>