



Читать
онлайн
Read
online

Безрукова Г.А.¹, Микеров А.Н.^{1,2}

Биомаркеры хронического профессионального стресса (обзор литературы)

¹Саратовский медицинский научный центр гигиены ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 410022, Саратов, Россия;

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410012, Саратов, Россия

В работе обобщены результаты современных исследований взаимосвязи хронического профессионального стресса с широким спектром биомаркеров гомеостаза и функционального состояния организма. С позиций диагностической и прогностической значимости нейроэндокринных, нейрофизиологических, иммунных и метаболических биомаркеров хронического профессионального стресса были проанализированы 62 публикации, в наибольшей степени отвечающие цели работы, выбранные из 187 источников научной информации баз данных КиберЛенинка, PubMed и Google scholar. Рассмотрены ключевые гормоны и интермедиаты, лимитирующие баланс и направленность реакций симпатoadrenalовой системы, гипоталамо-гипофизарно-адrenalовой, гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осей, а также ряд наиболее значимых показателей иммунной системы, характеризующих соотношение про- и противовоспалительных процессов, возникающих в организме при хроническом воздействии психоэмоциональных факторов рабочей среды. Определены основные методические проблемы (выбор объекта исследований, отсутствие унифицированных методов, вмешивающиеся факторы), затрудняющие интерпретацию результатов тестирования биомаркеров при хроническом стрессе и внедрение нейроэндокринных и иммунных показателей в клиническую практику. Показано, что полибиомаркерные исследования, основанные на концепции аллостерической нагрузки, открывают новые возможности для превентивного и перспективного управления стрессом на рабочем месте.

Ключевые слова: хронический стресс; стресс на рабочем месте; аллостатическая нагрузка; симпатико-адrenalовая система; ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники»; гипоталамо-гипофиз-гонадная ось; гипоталамо-гипофиз-тиреоидная ось; иммунная система; физиологические биомаркеры; метаболические биомаркеры; обзор

Для цитирования: Безрукова Г.А., Микеров А.Н. Биомаркеры хронического профессионального стресса (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2022; 101(6): 649–654. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-6-649-654> <https://elibrary.ru/iudnze>

Для корреспонденции: Безрукова Галина Александровна, доктор мед. наук, доцент, гл. науч. сотр. отд. медицины труда Саратовского МНЦ гигиены ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 410022, Саратов, Россия. E-mail: bezrukovagala@yandex.ru

Участие авторов: Безрукова Г.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала и написание текста; Микеров А.Н. – редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 11.04.2022 / Принята к печати: 08.06.2022 / Опубликовано: 30.06.2022

Galina A. Bezrukova¹, Anatoly N. Mikerov^{1,2}

Biomarkers of chronic occupational stress (literature review)

¹Saratov Medical Hygiene Scientific Center of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Saratov, 410022, Russian Federation;

²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, 410012, Russian Federation

The review concentrates on generalizing results produced by contemporary studies on relations between chronic occupational stress and a wide range of biomarkers of homeostasis and functional state of the body. Bearing in mind diagnostic and predictive significance of neuroendocrine, neurophysiologic, immune and metabolic biomarkers of chronic occupational stress, we analyzed sixty two published papers that were best suitable for our goals. These works were selected from one hundred eighty seven information sources available in CyberLeninka, PubMed and Google Scholar databases. We considered key hormones and intermediates which impose certain limitation on the balance and directions of reactions by the sympathoadrenal system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis and hypothalamic-pituitary-thyroid axis. We also examined several most significant indicators of the immune system functioning which described the ratio of pro- and anti-inflammatory processes occurring in the body under chronic exposure to psychoemotional occupational factors. We spotted out major methodical issues (a choice of a research object, absence of unified research procedures, interfering factors) which created certain difficulties in interpretation of results produced by testing biomarkers under chronic stress and in use of neuroendocrine and immune indicators in clinical practice. Poly-biomarker studies based on the concept of allostatic loads were shown to bring about new opportunities for preventive and prospect occupational stress management.

Keywords: chronic stress; occupational stress; allostatic load; sympathoadrenal system; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; hypothalamic-pituitary-gonadal axis; hypothalamic-pituitary-thyroid axis; immune system; physiological biomarkers; metabolic biomarkers; review

For citation: Bezrukova G.A., Mikerov A.N. Biomarkers of chronic occupational stress (literature review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(6): 649–654. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-6-649-654> <https://elibrary.ru/iudnze> (in Russian)

For correspondence: Galina A. Bezrukova, MD, PhD, DSci., Associate Professor, Chief researcher of the Department of Occupational Health of the Saratov Scientific Research Center for Hygiene, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Population Health Risk Management, Saratov, 410022, Russian Federation. E-mail: bezrukovagala@yandex.ru

Information about the authors: Bezrukova G.A., <https://orcid.org/0000-0001-9296-0233>

Mikerov A.N., <https://orcid.org/0000-0002-0670-7918>

Contribution: Bezrukova G.A. – the concept and design of the study, the collection of material and writing the text; Mikerov A.N. – editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: April 11, 2022 / Accepted: June 8, 2022 / Published: June 30, 2022

В последнее десятилетие хронический профессиональный стресс определяется как широко распространённая угроза здоровью работающего населения. По данным Европейского фонда улучшения условий жизни и труда, эта проблема затрагивает более 20% работающих европейцев и является основной причиной их временной нетрудоспособности [1]. Данное обстоятельство главным образом связано как с улучшением условий труда во вредных производствах, так и со значительными изменениями в характере занятости на постиндустриальном рынке труда, при которых детерминанта профессиональных воздействий, оказывающих негативное влияние на здоровье работников, смещается с биологических, химических, физических и эргономических факторов на неблагоприятные психосоциальные условия рабочей среды [2].

В настоящее время накоплена значительная доказательная база взаимосвязи биопсихосоциальных факторов труда с повышенным риском возникновения ассоциированных с хроническим стрессом разнообразных нарушений соматического состояния работников различных профессиональных когорт [3]. В долгосрочной перспективе обусловленная стрессом на рабочем месте перманентная аллостатическая нагрузка ведёт к повышенному риску развития болезней системы кровообращения и связанных с ними фатальных исходов [4], метаболическому синдрому и формированию диабета II типа [5], усилению болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата [6], различной патологии желудочно-кишечного тракта [7], а при определённых условиях — к стимуляции новообразований и метастазирования [8]. В связи с этим парадигма мониторинга и управления профессиональным стрессом предполагает дальнейшую разработку методологии персонализированной диагностики ранних нарушений функциональной активности организма, важная роль в выявлении которых принадлежит биомаркерам стресса.

Цель работы — обобщение результатов современных зарубежных исследований ассоциации хронического профессионального стресса с широким спектром биомаркеров гомеостаза и функционального состояния организма с позиций их диагностической и прогностической ценности в отношении стресса на рабочем месте.

Поиск зарубежных источников научной информации проводили по базам данных КиберЛенинка, PubMed и Google scholar с использованием следующих поисковых терминов и их комбинаций: «хронический стресс», «стресс на рабочем месте», «аллостерическая нагрузка», «симпатико-адренальная система», «ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники», «гипоталамо-гипофиз-гонадная ось», «гипоталамо-гипофиз-тиреоидная ось», «иммунная система», «физиологические биомаркеры», «артериальное давление», «вариабельность сердечного ритма», «метаболические биомаркеры», «катехоламины», «адреналин», «норадреналин», «адренорикотропный гормон», «кортизол», «цитокины», «интерлейкины», «С-реактивный белок», «метаболический синдром», «дислипидемии». Глубина поиска охватывала период с 2004 по 2021 г. В работе обобщены данные 62 публикаций, выбранных из предварительно проанализированных 187 источников научной информации.

В настоящее время стресс на рабочем месте рассматривается как частное проявление кумулятивного эффекта аллостатической нагрузки, инициированной хроническим воздействием внешнего раздражителя, связанного с выполнением трудовой деятельности [9]. Исходя из особенностей патогенеза острого и хронического стресса, для идентификации стрессорных состояний априори может быть использовано большинство регуляторных гормонов и интермедиатов, лимитирующих баланс и направленность реакций вегетативной нервной системы, оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» (ГГН), а также ряд опосредованных иммунологических и метаболических биомаркеров, ассоциированных с эффектами общего адаптационного синдрома [2, 10].

Традиционно функциональная активность оси ГГН при стрессорных воздействиях оценивается с точки зрения реакции пробуждения кортизола и суточного уровня кортизола [11, 12]. Как известно, кортизол синтезируется из холестерина в качестве основного глюкокортикоида в зоне фасцикулата коры надпочечников [13]. В кровотоке кортизол присутствует как в связанной, так и в свободной форме; несвязанный кортизол имеет низкую молекулярную массу и является липофильным, что позволяет ему легко преодолевать мембраны клеток через пассивную диффузию и распространяться в организме. При исследовании выраженности стрессорных воздействий уровень кортизола может быть определён в биологических жидкостях (сыворотка крови, слюна, моча) или волосах [13].

Использование сыворотки крови и слюны в качестве объектов для установления изменений в секреции кортизола имеет ряд существенных ограничений. После воздействия стрессора повышенный уровень данного глюкокортикоида сохраняется в этих биологических жидкостях не более суток, что позволяет рассматривать кровь и слюну в качестве предпочтительных объектов при тестировании на острый стресс и их меньшей информативности в отношении хронических воздействий [14]. Также необходимо учитывать, что уровень кортизола сыворотки крови и мочи отражает количество общего кортизола, а не его свободной фракции, которая является биологически активной формой гормона, благодаря чему эти биологические образцы в основном используются для рутинной лабораторной диагностики синдрома Кушинга или болезни Аддисона [15]. Кроме того, сам по себе забор крови для некоторых индивидуумов является острым стрессом, способным изменять сывороточную концентрацию кортизола и приводить к ложноположительным результатам тестирования.

Длительное время определение кортизола в слюне считалось лучшим методом для оценки функции коры надпочечников по сравнению с тестированием сыворотки крови и мочи, поскольку кортизол в данной биологической жидкости представлен активной (свободной) фракцией гормона [16]. Однако, как показывают результаты многочисленных исследований, уровень кортизола как в сыворотке, так и в слюне характеризуется пульсирующим высвобождением и суточными колебаниями, а также зависимостью от стадии оварийного цикла у женщин, что создаёт дополнительные проблемы в интерпретации данных [11]. В связи с этим при выявлении состояния хронического стресса по образцам крови и слюны рекомендуется проводить повторные измерения в разные временные точки в течение одного дня или в разные дни недели [17].

Исключить методические проблемы, связанные с определением содержания кортизола в биологических жидкостях, позволяет анализ уровня этого гормона в волосах, отражающий обобщённый пул высвобождения кортизола в течение длительного периода времени [18]. Как и в случае определения кортизола в слюне, концентрация кортизола в волосах отражает уровень его активной фракции [19], обеспечивая надёжный долгосрочный показатель (порядка нескольких месяцев) системного ответа на хронические стрессоры. Необходимость ретроспективной информации об активности оси ГГН при хроническом стрессе и унификация методологии привели к тому, что всё чаще волосы оказываются предпочтительными в качестве неинвазивного биологического материала для определения уровня свободного кортизола как в клинико-диагностических, так и в исследовательских целях [10].

В настоящее время насчитывается значительное количество исследований ассоциации профессионального стресса с секрецией кортизола. Однако обобщение их результатов в значительной мере осложнено как разнообразием использованных авторами показателей кортизола (реакция пробуждения кортизола, уровень кортизола при пробуждении, суточная динамика кортизола, уровень дневного или вечернего кортизола) и объектов исследований (образцы плазмы,

мочи, волос или, чаще всего, слюны), так и существенными гендерными различиями влияния хронического стресса на характер секреции кортизола [2]. Наиболее полно результаты этих многочисленных работ обобщены в систематическом обзоре и метаанализе Р. Eddy с соавт., установившими, что в большинстве случаев (вне зависимости от половой принадлежности, но более выражено у мужчин) стресс на рабочем месте коррелировал с активацией реакции пробуждения кортизола и его повышенной концентрацией в образцах слюны во второй половине дня и вечером [20].

Интересной представляется отрицательная корреляция между секрецией кортизола и профессиональным статусом работника, недавно выявленная японскими исследователями при изучении связи между профессией (менеджер, учитель, разнорабочий), стрессом на работе и уровнем кортизола в слюнных железах у здоровых работников после выполнения психологических задач [21]. По нашему мнению, данное обстоятельство следует учитывать при проведении сравнительных исследований рабочего стресса в профессиональных когортах с разным социально-экономическим положением.

Что касается относительно новой стратегии измерения долгосрочных кумулятивных уровней кортизола в волосах при профессиональном стрессе, то результаты метаанализа, проведенного Т. Stalder с соавт., показали, что стресс, основанный на самоотчетах обследованных, не коррелировал с концентрацией кортизола в волосах [22]. В то же время в другом исследовании, идентифицирующем состояние стресса не только по субъективному восприятию работника, но и по объективной оценке рабочей нагрузки, авторам удалось установить ассоциацию профессионального стресса с уровнем кортизола в волосах [23].

Кроме кортизола, физиологическая реакция на стресс включает высвобождение анаболических гормонов, играющих защитную и регенеративную роль [24]. Наиболее изученным анаболическим гормоном, секретлируемым корой надпочечников в ответ на действие аденокортикотропного гормона (АКТГ), является дегидроэпандростерон (DHEA). DHEA и его сульфатированный метаболит (DHEA-S) являются предшественниками андрогенов с выраженным нейропротекторным, антиоксидантным, противовоспалительным и антиглюкокортикоидным действием [25]. Показано, что временное повышение DHEA-S в период острого психосоциального стресса является защитным механизмом, направленным на нивелирование последствий эффектов кортизола [26].

Результаты исследования влияния хронического стресса на уровень сыровоточного DHEA-S неоднозначны. Так, по данным Р.М. Mommersteeg с соавт., у лиц, находящихся в состоянии хронического профессионального стресса, базовый уровень DHEA-S был значимо повышен по сравнению с интактными работниками контрольной группы на фоне отсутствия каких-либо различий в сыровоточной концентрации кортизола после пробуждения или приема дексаметазона [27]. В то же время в других исследованиях было показано, что у пациентов молодого возраста с профессиональным выгоранием наблюдался пониженный уровень DHEA-S, который более типичен для лиц старшей возрастной группы, что могло быть связано с ускоренным старением в условиях, когда воспринимаемый уровень стресса длительное время остаётся высоким [28].

Наряду с осью ГП в формировании стресс-реализующей реакции принимают участие и другие взаимосвязанные эндокринные системы, включая гипоталамо-гипофиз-гонадную (ГПГ) ось и контур «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа» (ГПЩЖ) [10, 11]. Оси ГПГ и ГПГ являются конкурентными системами, находящимися в условиях стресса в реципрокных взаимоотношениях [29]. При этом реализация гормонального ответа на хронический стресс и острые раздражители могут принципиально различаться [30]. Несмотря на то что и острое, и пролонгированное воздействие стрессора сопровождается повышенной секрецией гонадотропин-рилизинг-гормона, у мужчин уровень тестостерона

сыровотки крови, как правило, пикообразно повышается в ответ на одномоментный нервно-эмоциональный стресс и остаётся пониженным при хроническом профессиональном стрессе, что может свидетельствовать об истощении гипоталамо-гипофиз-гонадной системы и подавлении выработки половых стероидов [29]. В то же время у женщин, находившихся в длительном отпуске по болезни из-за аффективного расстройства, связанного с хроническим нервно-эмоциональным стрессом на рабочем месте, М. Asberg с соавт. было выявлено повышение уровня тестостерона [31].

В наибольшей степени хронический стресс влияет на фертильную функцию женщин. Установлено, что у женщин-врачей синдром профессионального выгорания сопровождался сочетанным ростом концентрации кортизола и пролактина в слюне, что позволяет рассматривать последний в качестве биомаркера стресса, связанного с эмоциональным выгоранием [32]. В большинстве исследований было показано, что повышение уровня пролактина у женщин достоверно коррелирует с падением концентрации прогестерона, выраженность которого зависит от базового тонуса вегетативной нервной системы. По мнению М.М. Wirth с соавт., в основе лютеиновой недостаточности, обусловленной пониженным синтезом яичниками половых гормонов, лежит смещение расхода предшественников стероидных гормонов в сторону синтеза глюкокортикоидов, преимущественно кортизола [33].

По сравнению с осью ГН роль контура ГПЩЖ в формировании состояний хронического стресса изучена в меньшей степени [10]. У практически здоровых женщин острое воздействие раздражителя способно вызывать временную активацию оси ГПЩЖ с выбросом в кровоток повышенных количеств тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) с последующей нормализацией гормонального профиля, в то время как пролонгированный стресс характеризуется пониженной активностью гормонов щитовидной железы вплоть до развития гипотиреоза [34].

В малочисленных клинических наблюдениях за состоянием параметров оси ГПЩЖ у медицинских работников отмечалось как снижение активности тиреотропного гормона (ТТГ) и T_4 в группе женщин, подверженных длительному рабочему психосоциальному стрессу [35], так и относительно слабая ассоциация активности тиреоидных гормонов с симптомами профессионального выгорания у женщин-медсестёр [36]. По мнению М.Т. Tsou и J.Y. Chen, выявивших в молодой когорте тайваньских женщин (врачей и медсестёр) положительные корреляции между эмоциональным выгоранием, повышенным уровнем ТТГ и метаболическим синдромом, определение активности этого гормона в целях мониторинга профессионального психоэмоционального стресса имеет высокий потенциал, однако при оценке результатов тестирования следует учитывать «перекрывающие» симптомы заболеваний щитовидной железы (гипер- и гипотиреоз, эндемический зоб) [37].

В отличие от оси ГН вегетативная нервная система (ВНС) в основном обеспечивает быстрый ответ на действие раздражителя. Активация ВНС индуцирует высвобождение нейротрансмиттеров (адреналина, норадреналина, ацетилхолина), обеспечивающих стимуляцию адренергических рецепторов, проявляющуюся на физиологическом уровне изменением просвета сосудов, повышением артериального давления и скорости свёртывания крови, ростом частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и кровотока в скелетных мышцах, увеличением удержания натрия, повышением уровня глюкозы в кровотоке (за счёт усиления процессов гликогенолиза и глюконеогенеза), активацией липолиза, увеличением потребления кислорода и термогенеза, а также расширением бронхов и изменением перистальтики кишечника [38].

В силу высокой лабильности секреции катехоламинов, зависящей от различных вмешивающихся факторов, а также очень короткого периода их полураспада в кровотоке [10] ассоциации между хроническим стрессом на рабочем месте

и степенью вовлечённости вегетативной нервной системы, как правило, оценивают по опосредованным показателям её активации – частоте сердечных сокращений (ЧСС), вариабельности сердечного ритма (ВСР) и величине артериально-го давления (АД) [2, 39].

Вариабельность сердечного ритма является наиболее востребованным физиологическим биомаркером повышенной активации вегетативной нервной системы. Этот показатель отражает баланс между симпатическими и парасимпатическими влияниями на частоту сердечных сокращений [40]. Низкая ВСР указывает на преобладание симпатического звена ВНР и снижение тонуса блуждающего нерва [41], что считается одним из ранних признаков функционального нарушения сердечно-сосудистой системы и рассматривается в качестве предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [42].

В настоящее время имеется множество исследований, посвящённых корреляционным взаимодействиям нейроэндокринной и иммунной систем при заболеваниях, связанных с хроническим стрессом, а также поиску иммунологических диагностических или прогностических биомаркеров состояний дистресса и профессионального выгорания [2, 10, 11, 43].

Взаимосвязь хронического стресса с функциональной активностью клеточного иммунитета остаётся в зоне постоянного внимания. Результаты исследований влияния хронического стресса на абсолютное количество лейкоцитов в образцах крови и их относительное распределение в лейкоцитарной формуле носят противоречивый характер. Если A. Metlaine с соавт. на примере офисных работников крупной финансовой компании было показано, что профессиональный стресс сопровождается статистически значимым повышением абсолютного количества лейкоцитов за счёт увеличения содержания в образцах нейтрофилов и моноцитов [44], то другие исследователи при тестировании аналогичных профессиональных когорт не обнаружили ассоциаций между общим количеством лейкоцитов, изменениями в лейкоцитарной формуле и профессиональным выгоранием [45].

Также в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что хронический психосоциальный стресс тесно коррелирует со снижением активности NK-клеток у людей и животных [44]. Кроме того, V. Maydych с соавт. не только подтвердили снижение абсолютного числа естественных клеток-киллеров и моноцитов в периферической крови в условиях дистресса, но и выявили сдвиг в сторону более незрелых форм в популяциях NK- и T-клеток [46].

В большинстве случаев при оценке иммунного ответа на хроническое действие стрессора используют определение сывороточных уровней провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и противовоспалительных (IL-10, IL-4, IL-2) цитокинов и их соотношений (TNF- α /IL-4 или TNF- α /IL-10) [47]. R. Tian с соавт. на примере мужчин-волонтеров показал, что хронический стресс социального ограничения (добровольная изоляция в течение 300 дней) коррелировал со статистически значимым повышением уровня IL-6 в сыворотке крови, концентрация которого не вернулась к исходному уровню даже через 5 мес после снятия действия стрессора [48]. Аналогичные данные, свидетельствующие об увеличении продукции IL-6 и TNF- α , были получены при изучении влияния хронического и острого академического стресса на состояние иммунной системы у студентов в период сдачи годовых экзаменов (период наблюдения – 8 нед) [49]. Также высокие уровни противовоспалительных цитокинов IL-6 и IL-12 у сотрудников эмоционально требовательных профессий были ассоциированы с тяжестью профессионального выгорания и наличием депрессивных симптомов [50].

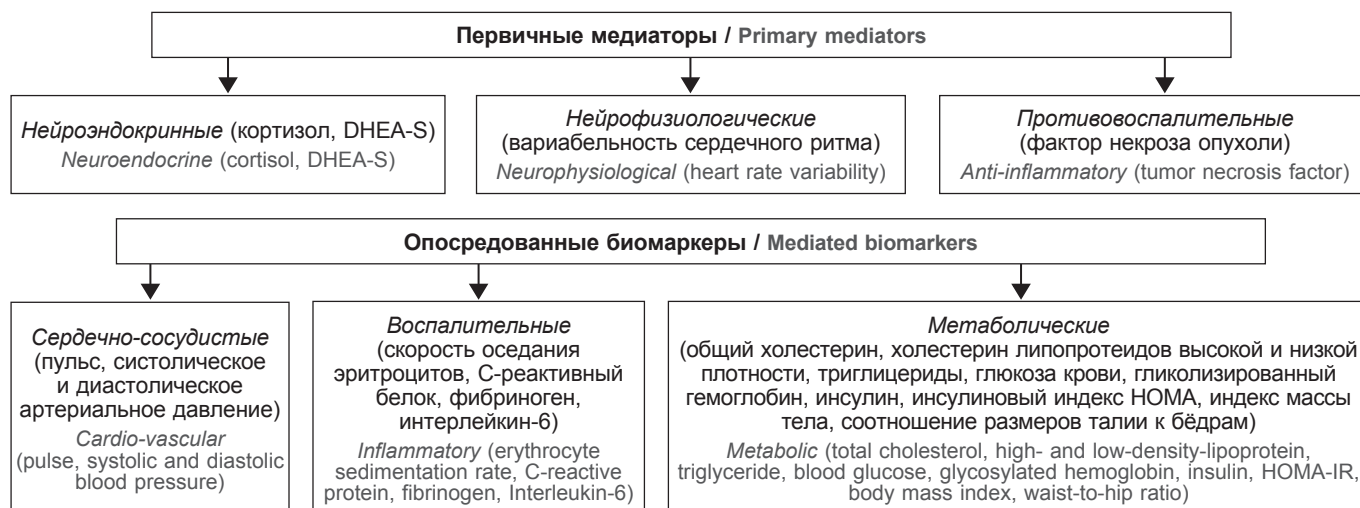
По мнению R. von Känel и соавт., высокий уровень TNF- α в плазме крови, снижение концентрации IL-4 и повышенное соотношение TNF- α /IL-4, выявленные при исследовании взаимосвязи профессионального выгорания у школьных

учителей с физиологическим балансом иммунной системы, потенциально свидетельствуют о развитии системного воспаления низкой степени выраженности [51], которое может способствовать инициации и прогрессированию атеросклеротического процесса у лиц в состоянии дистресса [52].

В настоящее время С-реактивный белок (СРБ) принято рассматривать в качестве признанного классического биомаркера общего воспаления, в том числе хронического воспаления низкой степени, которому соответствует незначительно повышенный уровень СРБ, характерный для лиц с хроническим стрессом [53]. Однако анализ работ, посвящённых взаимосвязи хронического стресса с уровнем СРБ, не позволяет сделать однозначный вывод о степени их ассоциации. Так, по данным S. Tokes и соавт., умеренно повышенные уровни СРБ и фибриногена регистрировались только у женщин с диагностированным профессиональным выгоранием, а у мужчин повышение концентрации СРБ при рабочем стрессе отмечалось лишь при наличии симптомов депрессии [54]. При оценке уровня СРБ в сыворотке крови профессиональных спортсменов (мужчин и женщин) из-за большого индивидуального разброса абсолютных значений этого показателя какой-либо ассоциации уровня СРБ с психосоциальным стрессом выявлено не было [55]. В то время как другие авторы сообщали о повышении уровня СРБ, связанном с хроническим стрессом на работе, как у женщин, так и мужчин на фоне статистически незначимого изменения уровня провоспалительных цитокинов (MCP-1) [56], а также при сочетании фактора сменной работы и наличия хронической боли в спине у обследованных лиц [57]. Аналогичные выводы о взаимосвязи между хроническим психосоциальным стрессом и С-реактивным белком были сделаны и T.V. Johnson и соавт. на основе систематического анализа результатов изучения данной проблемы, представленных в 41 статье, опубликованной в период с 2003 по 2013 г. [58].

По мнению I.N. Jonsdottir, изучение функциональной активности эндокринной и иммунной систем в целях объективной оценки выраженности психосоциального стресса имеет определённые проблемы, которые могут быть экстраполированы на всю область исследований стресса. Во-первых, это отсутствие унифицированных методов определения данных биомаркеров, потребность сравнительного анализа относительно однородных популяций тестируемых пациентов, включая однотипные стрессоры, их комбинации и экспозиции, вмешивающиеся факторы, а также недостаточное внимание к особенностям сна и симптоматическим характеристикам когорт, значительно отличающихся в разных исследованиях. Кроме того, изменения гомеостаза, вызванные хроническим стрессом, являются в высшей степени индивидуальными, контекстуальными и относительно небольшими, часто не выходящими за пределы физиологической нормы даже при статистически значимом отличии от величин, наблюдаемых у практически здоровых лиц, составляющих группы сравнения, что затрудняет интерпретацию результатов исследований [10].

Некоторые из вышеуказанных ограничений диагностической ценности биомаркеров хронического стресса на рабочем месте могут быть нивелированы за счёт методологии, основанной на концепции аллостатической нагрузки, позволяющей реализовать целостный взгляд на множественные стрессоры и количественно оценить их влияние на здоровье работников [59]. Концепция аллостатической нагрузки предполагает разделение биомаркеров хронического стресса на первичные медиаторы и вторичные исходы (опосредованные биомаркеры), позволяющие рассчитать суммарный индекс аллостатической нагрузки (ИАН). Этот индекс обладает высокой прогностической значимостью в отношении риска развития ряда патологических состояний и заболеваний: метаболического синдрома, диабета II типа, болезней системы кровообращения и сердечно-сосудистых событий [60]. Несмотря на отсутствие «золотого стандарта», набор переменных для расчёта индекса аллостатической нагрузки, по мнению B.S. McEwen, в обязательном порядке должен включать



Основные типы биомаркеров, используемых для расчёта индекса аллостатической нагрузки у работающего населения.

The main types of biomarkers used in calculating the allostatic load index in the working population.

параметры нейрофизиологических путей (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы), а также опосредованные биомаркеры – общепринятые факторы риска соматических расстройств, для которых хронический стресс может служить потенциальным триггером [61]. По данным D. Mauss с соавт., наиболее часто при расчёте ИАТ у работающих в условиях профессионального стресса в качестве первичных медиаторов исследователи использовали кортизол слюны или сыворотки крови, а в качестве опосредованных биомаркеров – артериальное давление, холестерин липопротеидов высокой плотности и глюкозу крови (см. рисунок) [62].

Заключение

Современная практика выявления стресса, связанного с работой, в обязательном порядке включает результаты психосоциологических обследований, представляющих собой субъективные анкеты самоотчёта, которые в ряде случаев имеют недостаточную эффективность в качестве описательного инструмента в силу имеющей место определённой общественной настороженности в отношении психологических расстройств и личностных предубеждений респондентов. Данное обстоятельство наряду с отсутствием стандартизированной методологии тестирования биомаркеров создаёт дополнительные трудности при выявлении ассоциаций между объективными биологическими показателями профессионального стресса и его субъективной оценкой работниками и потенциально сдерживает внедрение биомаркеров стресса

в протокол клинических исследований стресса на рабочем месте.

Полибиомаркерные исследования, основанные на концепции аллостерической нагрузки, открывают новые возможности для превентивного и перспективного управления стрессом на рабочем месте. Однако для внедрения в гигиену и медицину труда эта методология также требует стандартизации в части формирования набора показателей первичных медиаторов и опосредованных биомаркеров с определением пороговых значений для всех используемых переменных с учётом половой принадлежности и возрастного статуса. В этой связи в качестве перспективных биомаркеров, которые могут быть использованы для диагностики профессионального стресса при массовых обследованиях работающего населения, мы рассматриваем ряд клинико-лабораторных, биометрических и антропометрических показателей, имеющих общепризнанные референтные значения физиологической нормы и валидных в отношении третичных исходов хронической стрессорной нагрузки. А именно, кортизол, дегидроэпиандростерон и вариабельность сердечного ритма в качестве первичных медиаторов, систолическое и диастолическое давление, индекс массы тела, инсулиновый индекс НОМА, гликированный гемоглобин, интерлейкин-6, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды и индекс атерогенности плазмы $\frac{1}{3}$ вторичных медиаторов профессионального стресса, ассоциированных с доказанным риском формирования социально значимых расстройств здоровья: метаболического синдрома, сахарного диабета II типа и болезней системы кровообращения.

Литература / References

- Aronsson G., Theorell T., Grape T., Hammarström A., Hogstedt C., Marteinsdottir I., et al. A systematic review including meta-analysis of work environment and burnout symptoms. *BMC Public Health*. 2017; 17(1): 264. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4153-7>
- Siegrist J., Li J. Work stress and altered biomarkers: a synthesis of findings based on the effort-reward imbalance model. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017; 14(11): 1373. <https://doi.org/10.3390/ijerph14111373>
- Salvagioni D.A.J., Melanda F.N., Mesas A.E., González A.D., Gabani F.L., Andrade S.M. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: A systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0185781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185781>
- Fioranelli M., Bottaccioli A.G., Bottaccioli F., Bianchi M., Rovesti M., Rocca M.G. Stress and inflammation in coronary artery disease: a review psychoneuroendocrinology-based. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2031. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02031>
- Nyberg S.T., Fransson E.I., Heikkilä K., Ahola K., Alfredsson L., Björner J.B., et al. Job strain as a risk factor for type 2 diabetes: a pooled analysis of 124,808 men and women. *Diabetes Care*. 2014; 37(8): 2268–75. <https://doi.org/10.2337/dcl3-2936>
- Aghilinejad M., Zargham Sadeghi A.A., Sarebanha S., Bahrami-Ahmadi A. Role of occupational stress and burnout in prevalence of musculoskeletal disorders among embassy personnel of foreign countries in Iran. *Iran Red. Crescent. Med. J.* 2014; 16(5): e9066. <https://doi.org/10.5812/ircmj.9066>
- Huerta-Franco M.R., Vargas-Luna M., Tienda P., Delgadillo-Holtfort I., Balleza-Ordaz M., Flores-Hernandez C. Effects of occupational stress on the gastrointestinal tract. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2013; 4(4): 108–18. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v4.i4.108>
- Shin K.J., Lee Y.J., Yang Y.R., Park S., Suh P.G., Follo M.Y., et al. Molecular mechanisms underlying psychological stress and cancer. *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22(16): 2389–402. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160226144025>
- Coronado J.I.C., Chandola T., Steptoe A. Allostatic load and effort-reward imbalance: associations over the working-career. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018; 15(2): 191. <https://doi.org/10.3390/ijerph15020191>
- Jonsdottir I.H., Sjörs Dahlman A. Mechanisms in endocrinology: Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review. *Eur. J. Endocrinol.* 2019; 180(3): R147–58. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0741>
- Juster R.P., McEwen B.S., Lupien S.J. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010; 35(1): 2–16. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.002>

12. Nater U.M., Skoluda N., Strahler J. Biomarkers of stress in behavioural medicine. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2013; 26(5): 440–5. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328363b4e4>
13. Petrowski K., Wintermann G.B., Schaarschmidt M., Bornstein S.R., Kirschbaum C. Blunted salivary and plasma cortisol response in patients with panic disorder under psychosocial stress. *Int. J. Psychophysiol.* 2013; 88(1): 35–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.01.002>
14. Eddy P., Wertheim E.H., Hale M.W., Wright B.J. A systematic review and meta-analysis of the effort-reward imbalance model of workplace stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures of stress. *Psychosom. Med.* 2018; 80(1): 103–13. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000505>
15. Tortosa-Martinez J., Manchado C., Cortell-Tormo J.M., Chulvi-Medrano I. Exercise, the diurnal cycle of cortisol and cognitive impairment in older adults. *Neurobiol. Stress*. 2018; 9: 40–7. <https://doi.org/10.1016/j.yfnstr.2018.08.004>
16. Sroykham W., Wongsawat Y. Effects of brain activity, morning salivary cortisol, and emotion regulation on cognitive impairment in elderly people. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(26): e16114. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001614>
17. Tsui A., Richards M., Singh-Manoux A., Udeh-Momoh C., Davis D. Longitudinal associations between diurnal cortisol variation and later-life cognitive impairment. *Neurology*. 2020; 94(2): e133–41. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008729>
18. D'Anna-Hernandez K.L., Ross R.G., Natvig C.L., Laudenslager M.L. Hair cortisol levels as a retrospective marker of hypothalamic-pituitary axis activity throughout pregnancy: comparison to salivary cortisol. *Physiol. Behav.* 2011; 104(2): 348–53. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.02.041>
19. Dettenborn L., Tietze A., Kirschbaum C., Stalder T. The assessment of cortisol in human hair: associations with sociodemographic variables and potential confounders. *Stress*. 2012; 15(6): 578–88. <https://doi.org/10.3109/10253890.2012.654479>
20. El Mlili N., Ahabrach H., Cauli O. Hair cortisol concentration as a biomarker of sleep quality and related disorders. *Life (Basel)*. 2021; 11(2): 81. <https://doi.org/10.3390/life11020081>
21. Eddy P., Wertheim E.H., Hale M.W., Wright B.J. A systematic review and meta-analysis of the effort-reward imbalance model of workplace stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures of stress. *Psychosom. Med.* 2018; 80(1): 103–13. <https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000505>
22. Hirokawa K., Ohira T., Nagao M., Nagayoshi M., Kajijura M., Imano H., et al. Associations between occupational status, support at work, and salivary cortisol levels. *Int. J. Behav. Med.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12529-021-10020-2>
23. Stalder T., Steudt-Schmiedgen S., Alexander N., Klucken T., Vater A., Wichmann S., et al. Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 77: 261–74. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.017>
24. Van der Meij L., Gubbels N., Schaveling J., Almela M., van Vugt M. Hair cortisol and work stress: Importance of workload and stress model (JDCS or ERI). *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 89: 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.12.020>
25. Klinge C.M., Clark B.J., Prough R.A. Dehydroepiandrosterone research: past, current, and future. *Vitam. Horm.* 2018; 108: 1–28. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.02.002>
26. Traish A.M., Kang H.P., Saad F., Guay A.T. Dehydroepiandrosterone (DHEA)—a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J. Sex. Med.* 2011; 8(11): 2960–82; quiz 2983. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02523.x>
27. Morgan C.A. 3rd, Southwick S., Hazlett G., Rasmusson A., Hoyt G., Zimolo Z., et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004; 61(8): 819–25. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.8.819>
28. Mommersteeg P.M., Heijnen C.J., Kavelaars A., van Doornen L.J. Immune and endocrine function in burnout syndrome. *Psychosom. Med.* 2006; 68(6): 879–86. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000239247.47581.0c>
29. Lennartsson A.K., Theorell T., Rockwood A.L., Kushnir M.M., Jonsdottir I.H. Perceived stress at work is associated with lower levels of DHEA-S. *PLoS One*. 2013; 8(8): e72460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072460>
30. Gray M., Bingham B., Viau V. A comparison of two repeated restraint stress paradigms on hypothalamic-pituitary-adrenal axis habituation, gonadal status and central neuropeptide expression in adult male rats. *J. Neuroendocrinol.* 2010; 22(2): 92–101. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01941.x>
31. Herman J.P., Tasker J.G. Paraventricular hypothalamic mechanisms of chronic stress adaptation. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2016; 7: 137. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00137>
32. Asberg M., Nygren A., Leopardi R., Rylander G., Peterson U., Wilczek L., et al. Novel biochemical markers of psychosocial stress in women. *PLoS One*. 2009; 4(1): e3590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003590>
33. Deneva T., Ianakiev Y., Keskinova D. Burnout syndrome in physicians-psychological assessment and biomarker research. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(5): 209. <https://doi.org/10.3390/medicina55050209>
34. Wirth M.M., Meier E.A., Fredrickson B.L., Schultheiss O.C. Relationship between salivary cortisol and progesterone levels in humans. *Biol. Psychol.* 2007; 74(1): 104–7. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.007>
35. Fischer S., Strahler J., Markert C., Skoluda N., Doerr J.M., Kappert M., et al. Effects of acute psychosocial stress on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in healthy women. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 110: 104438. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104438>
36. Asberg M., Nygren A., Leopardi R., Rylander G., Peterson U., Wilczek L., et al. Novel biochemical markers of psychosocial stress in women. *PLoS One*. 2009; 4(1): e3590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003590>
37. Guo Y., Lam L., Luo Y., Plummer V., Cross W., Li H., et al. Female nurses' burnout symptoms: No association with the Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 77: 47–50. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.020>
38. Tsou M.T., Chen J.Y. Burnout and metabolic syndrome among healthcare workers: Is subclinical hypothyroidism a mediator? *J. Occup. Health*. 2021; 63(1): e12252. <https://doi.org/10.1002/1348-9585.12252>
39. Yaribeygi H., Panahi Y., Sahraei H., Johnston T.P., Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J.* 2017; 16: 1057–72. <https://doi.org/10.17179/excli2017-480>
40. Jarczok M.N., Jarczok M., Mauss D., Koenig J., Li J., Herr R.M., et al. Autonomic nervous system activity and workplace stressors — a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013; 37(8): 1810–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.004>
41. Appelhans B.M., Luecken L.J. Heart rate variability as an index of regulated emotional responding. *Rev. Gen. Psychol.* 2006; 10(3): 229–40. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.10.3.229>
42. Von Borell E., Langbein J., Després G., Hansen S., Leterrier C., Marchant-Forde J., et al. Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals — a review. *Physiol. Behav.* 2007; 92(3): 293–316. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.01.007>
43. Thayer J.F., Yamamoto S.S., Brosschot J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int. J. Cardiol.* 2010; 141(2): 122–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>
44. Ciobanu A.M., Damian A.C., Neagu C. Association between burnout and immunological and endocrine alterations. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2021; 62(1): 13–8. <https://doi.org/10.47162/RJME.62.1.02>
45. Metlaine A., Sauvet F., Gomez-Merino D., Boucher T., Elbaz M., Delafosse J.Y., et al. Sleep and biological parameters in professional burnout: A psychophysiological characterization. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0190607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190607>
46. Ciobanu A.M., Damian A.C., Neagu C. Association between burnout and immunological and endocrine alterations. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2021; 62(1): 13–8. <https://doi.org/10.47162/RJME.62.1.02>
47. Maydych V., Claus M., Dychus N., Ebel M., Damaschke J., Diestel S., et al. Impact of chronic and acute academic stress on lymphocyte subsets and monocyte function. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0188108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188108>
48. Newton T.L., Fernandez-Botran R., Lyle K.B., Szabo Y.Z., Miller J.J., Warnecke A.J. Salivary cytokine response in the aftermath of stress: An emotion regulation perspective. *Emotion*. 2017; 17(6): 1007–20. <https://doi.org/10.1037/emo0000156>
49. Tian R., Hou G., Song L., Zhang J., Yuan T.F. Chronic grouped social restriction triggers long-lasting immune system adaptations. *Oncotarget*. 2017; 8(20): 33652–7. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16856>
50. Maydych V., Claus M., Dychus N., Ebel M., Damaschke J., Diestel S., et al. Impact of chronic and acute academic stress on lymphocyte subsets and monocyte function. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0188108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188108>
51. Gajewski P.D., Boden S., Freude G., Potter G.G., Claus M., Bröde P., et al. Executive control, ERP and pro-inflammatory activity in emotionally exhausted middle-aged employees. Comparison between subclinical burnout and mild to moderate depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 86: 176–86. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.09.017>
52. Von Känel R., Bellingrath S., Kudielka B.M. Association between burnout and circulating levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in schoolteachers. *J. Psychosom. Res.* 2008; 65(1): 51–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.02.007>
53. Willerson J.T., Ridker P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004; 109(21 Suppl. 1): II2–10. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129535.04194.38>
54. Noushad S., Ahmed S., Ansari B., Mustafa U.H., Saleem Y., Hazrat H. Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. *Int. J. Health Sci. (Qassim)*. 2021; 15(5): 46–59.
55. Toker S., Shirom A., Shapira I., Berliner S., Melamed S. The association between burnout, depression, anxiety, and inflammation biomarkers: C-reactive protein and fibrinogen in men and women. *J. Occup. Health Psychol.* 2005; 10(4): 344–62. <https://doi.org/10.1037/1076-8998.10.4.344>
56. Becker L., Dupke A., Rohleder N. Associations between C-reactive protein levels, exercise addiction, and athlete burnout in endurance athletes. *Front. Psychol.* 2021; 12: 615715. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.615715>
57. Jonsdottir I.H., Hägg D.A., Glise K., Ekman R. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and growth factors called into question as markers of prolonged psychosocial stress. *PLoS One*. 2009; 4(11): e7659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007659>
58. Christensen J.O., Nilsen K.B., Hopstock L.A., Steingrimsdóttir Ó.A., Nielsen C.S., Zwart J.A., et al. Shift work, low-grade inflammation, and chronic pain: a 7-year prospective study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2021; 94(5): 1013–22. <https://doi.org/10.1007/s00420-020-01626-2>
59. Johnson T.V., Abbasi A., Master V.A. Systematic review of the evidence of a relationship between chronic psychosocial stress and C-reactive protein. *Mol. Diagn. Ther.* 2013; 17(3): 147–64. <https://doi.org/10.1007/s40291-013-0026-7>
60. Esser A., Kraus T., Tautz A., Minten H., Lang J. Building an allostatic load index from data of occupational medical checkup examinations: a feasibility study. *Stress*. 2019; 22(1): 9–16. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1492537>
61. McEwen B.S. Biomarkers for assessing population and individual health and disease related to stress and adaptation. *Metabolism*. 2015; 64(3 Suppl. 1): S2–S10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.029>
62. Mauss D., Li J., Schmidt B., Angerer P., Jarczok M.N. Measuring allostatic load in the workforce: a systematic review. *Ind. Health*. 2015; 53(1): 5–20. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2014-0122>