

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
по клинической лабораторной
диагностике Департамента
здравоохранения города Москвы

А.Н. Цибин
Цибин А.Н.
« 08 » июня 2020 г.



УТВЕРЖДЕНО

Экспертный совет по науке
Департамента здравоохранения города
Москвы № 15

« 13 » ноября 2020 г.



**СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬ ПРИ ДЕПРЕССИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ:
ТЕХНОЛОГИЯ ОЦЕНКИ ПО ДИНАМИКЕ ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ
ПАРАМЕТРОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ ОСИ ПОД
ВЛИЯНИЕМ УМЕРЕННОЙ КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКИ.**

Методические рекомендации № 114,

Москва 2020

УДК 612.821

ББК 28.707.3

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Научно-практический психоневрологический центр имени З.П.Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы

Авторы-составители:

Гуляева Н.В. – зав. отделом изучения нейробиологических механизмов пограничных психических расстройств, д.б.н., профессор

Дружкова Т.А. – ведущий научный сотрудник, к.б.н.

Почигаева К.И. – научный сотрудник

Герсамия А.Г. – старший научный сотрудник

Яковлев А.А. – ведущий научный сотрудник, д.б.н.

Мальцев В.Ю. – младший научный сотрудник

Кузнецова В.Е. – младший научный сотрудник

Рецензенты:

Зав. организационно-методическим отделом по неврологии НИИОЗММ ДЗМ, доктор медицинских наук, профессор А.В. Лебедева,

ведущий научный сотрудник кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И. Пирогова МЗ РФ, к.м.н. Н.А. Павлов

Предназначение:

Диагностика депрессивного расстройства проводится главным образом с помощью различных систем опроса или структурированного клинического интервью. Несмотря на то, что данные инструменты позволяют провести количественную оценку симптоматики, не всегда возможно полностью избежать субъективности или неточности при их заполнении. В связи с этим в данный момент активно разрабатываются объективные методы оценки состояния при депрессии с помощью биологических маркеров, которые позволили бы прогнозировать и отслеживать эффективность терапии и предоставлять более объективную характеристику депрессивного расстройства. Работы в этой области необходимы для реализации направления из стратегии НТР РФ "переход к персонализированной медицине и технологиям здоровьесбережения". В настоящее время не вызывает сомнения, что в основе развития депрессивного расстройства лежат хронические стрессы разной природы и именно им отводится роль одного из пусковых (триггерных) механизмов заболевания. В частности, изменения, выявляемые в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и симпато-адреналовой системы (САС) при депрессивном расстройстве взаимосвязаны с физиологической функцией данных систем, как медиаторов реакции организма на стрессорные воздействия. В настоящей работе представлены методики, позволяющие проводить оценку неинвазивным методом уровня стресс-реактивности у пациентов с депрессивным расстройством. Создан протокол проведения данной оценки с применением общеизвестных и экономически доступных параметров ГГНС и САС.

Методические материалы адресованы научным сотрудникам, специалистам медицинских организаций– терапевтам, врачам общей практики, психиатрам, неврологам, аспирантам, ординаторам.

Методические рекомендации разработаны в рамках выполнения темы НИР «Изучение фундаментальных и клинических аспектов болезней мозга»

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1 КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА.....	6
2 РОЛЬ СТРЕССА В РАЗВИТИИ ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА.....	8
3 СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬ.....	9
3.1 Методы индукции стресса как тест-система для оценки стресс-реактивности.....	9
3.2 Потенциальные параметры стресс-реализующей системы для оценки стресс-реактивности в условиях индуцированного психоэмоционального стресса.....	10
4 ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНКИ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТИ.....	13
4.1 Критерии для выбора групп участников исследования.....	13
4.2 Клиническое обследование.....	13
4.3 Лабораторное обследование.....	13
4.4 Исследование накопленного кортизола в волосах для оценки потенциальной валидности в качестве ретроспективного маркера стресса.....	14
4.5 Исследование параметров ГГНС и САС до и после умеренной когнитивной нагрузки для оценки стресс-реактивности.....	14
4.5.1 Исследование кортизола и глюкозы в сыворотке крови.....	14
4.5.2 Исследование кортизола и альфа-амилазы в слюнной жидкости.....	14
4.6 Кардиометрическое обследование.....	14
4.7 Статистический анализ.....	15
5 РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ.....	16
5.1 Исследования кортизола в волосах как ретроспективного маркера стресса.....	16
5.2 Оценка стресс-реактивности при депрессии.....	16
5.2.1 Динамика изменения показателей ГГНС и САС в сыворотке крови при депрессии после умеренной стрессорной нагрузки.....	16
5.2.2 Динамика изменения показателей ГГНС и САС в слюнной жидкости при депрессии после умеренной стрессорной нагрузки.....	19
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	26
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	27

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон
ВНС – вегетативная нервная система
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ВСП – вариабельность сердечного ритма
ГК – глюкокортикоидные рецепторы
ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ДМТ – дексаметазоновый тест
ИМТ – индекс массы тела
КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон
МК – металлокортикоидные рецепторы
МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотр
САС – симпато-адреналовая система
ЦНТФ – цилиарный нейротрофический фактор
BDI – BeckDepressionInventory
CATS – Child Abuse Trauma Scale
CPT – Cold-Pressor Test
DSM5 – Diagnosticand Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition
HDRS (HAMD) – Hamilton Depression Rating Scale
HF – High Frequency
LF – Low Frequency
MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MAST – Maastricht Acute Stress Test
MDD – Major Depressive Disorder
PSS-14 – PerceivedStressScale -14
RRmin и RRmax– минимальные и максимальные значения интервалов
RRNN – средняя длительность интервалов RR
SDNN – стандартное отклонение величин нормальных RR-интервалов
SRRS – Social Readjustment Rating Scale
STAI_s – State Trait Anxiety Inventory state
STAI_t – State Trait Anxiety Inventory trait
TP–Total Power
TSST – Trier Social Stress Test
VLF – VeryLowFrequency

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и мониторинг депрессивного расстройства в настоящее время проводятся главным образом с помощью различных систем опроса или структурированного клинического интервью. В рамках клинических исследований и клинических испытаний фармакологических препаратов также широко применяются шкалы, позволяющие оценить тяжесть депрессивных симптомов и отследить динамику в состоянии пациентов. Наиболее распространенными для оценки депрессии являются: шкала Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS или HAMD) [28], шкала Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [8], шкала Монтгомери-Асберга (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [46]. Для оценки тревоги наиболее популярными являются ситуационная и личностная шкалы Спилбергера (State Trait Anxiety Inventory state (STAI_s), State Trait Anxiety Inventory trait (STAI_t)) [62]. Батареи указанных и других психологических тестов позволяют провести количественную оценку симптоматики депрессии. Тем не менее, не всегда при использовании этих шкал удается полностью избежать субъективности или неточности при их заполнении. Кроме того, постановка диагноза депрессии значительно осложняется тем, что симптомы депрессии могут перекрываться с клинической картиной других психических расстройств [19].

Между тем для выбора эффективной терапии важна дифференциальная диагностика депрессивных состояний. Так, для успешного лечения эндогенной депрессии необходимы антидепрессанты или электросудорожная терапия; невротическая депрессия хорошо купируется транквилизаторами, психотерапией, иногда стимуляторами; для некоторых астено-депрессивных состояний в рамках депрессии истощения показаны также стимуляторы и ноотропные препараты; тревожно-депрессивный синдром, ведущим компонентом которого является тревога, требует терапии транквилизаторами, часто в больших дозах [4, 6, 45]. При этом использование только опроса и психометрических инструментов часто бывает недостаточным для разграничения различных форм депрессии. Для объективизации диагностики и выбора терапии с наилучшим возможным ответом и минимальными побочными эффектами необходимо комплексное использование нейропсихологических тестов, визуализации и биохимических маркеров, выделенных из доступных биологических жидкостей.

Поиском биологических маркеров депрессии занимаются уже много лет десятки лабораторий по всему миру, но, к сожалению, до сих пор не удалось найти, ни достаточно информативных специфических биохимических маркеров заболевания для практического применения в клинике, ни валидизировать эффективную комбинацию неспецифических биомаркеров депрессии. Единичные функциональные нагрузочные тесты, используемые для диагностики депрессивных расстройств, такие как реакция выброса тиреотропного гормона в ответ на введение тиреотропин-рилизингфактора, дексаметазоновый тест (ДМТ) и его различные модификации [4, 11, 30] не нашли широкого применения в клинической практике из-за низкой эффективности и противоречивости получаемых результатов [32]. Несмотря на это, в связи с отсутствием других доступных функциональных тестов, ДМТ достаточно часто используется для диагностики эндогенной депрессии, для оценки эффективности медикаментозной терапии и стабильности достигнутой ремиссии. Тем не менее, на сегодняшний день по-прежнему остается актуальным вопрос о выборе оптимальной комбинации различных параметров для объективной оценки состояния людей при депрессии, для прогноза и мониторинга эффективности терапии, для более полного представления о физиологических процессах, сопровождающих депрессию и определения новых подходов при ее изучении в клинической практике.

1 КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Депрессия (от лат. depressio — подавление, угнетение)— психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением, негативной оценкой себя и своего положения в окружающем мире, моторным торможением, когнитивными и соматовегетативными дисфункциями [6]. Центральное место в систематике аффективной патологии занимает категория «большое депрессивное расстройство» или «депрессивный эпизод». Диагноз «большое депрессивное расстройство» используется в пятом издании американского диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM5). В Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) сходный диагноз входит в рубрику «депрессивный эпизод», где выделены 11 диагностических критериев депрессии, включая три основных (депрессивная триада) и девять дополнительных (рисунок 1).



Рисунок 1 – Основные симптомы депрессивного расстройства

На протяжении последних десятилетий отмечается постоянное увеличение связанного с депрессией бремени. По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) к 2030 году депрессия станет одной из ведущих причин нетрудоспособности населения [34]. Столь высокое бремя депрессии, с одной стороны, определяется её прямым негативным влиянием на работоспособность, с другой стороны –с утяжелением течения коморбидных неврологических и соматических заболеваний, таких как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, онкологические заболевания, инсульт, когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера и др. [51]. К числу наиболее неблагоприятных исходов депрессивного расстройства относится летальный исход в результате суицидального поведения [44]. Этому способствует стремительный прогресс в области высоких технологий и искусственного интеллекта, который, наряду с несомненными благами в виде повышения продолжительности и качества жизни людей, несет с собой такие опасности, как распространение отчужденности, агрессивности и увеличение различных видов стрессовых нагрузок на личность. Депрессия является одним из приоритетных

заболеваний, охватываемых Программой действий ВОЗ по заполнению пробелов в области охраны психического здоровья (mhGAP). Учитывая высокую распространенность депрессивного расстройства, дополнительной задачей в этой связи является выявление людей с предрасположенностью к депрессии для проведения профилактики развития у них клинических проявлений заболевания [54].

Для лечения депрессивного расстройства используется ряд эффективных антидепрессантов, но при этом, к сожалению, более 50% пациентов не реагируют на назначенное им лечение. Следует отметить, что даже пациенты с ремиссией страдают от функциональных нарушений [55, 65]. Недостаточная эффективность использования доступного медикаментозного лечения депрессии негативно влияет на качество жизни людей в личной и социальной сфере, снижает трудоспособность населения, что в итоге приводит к серьезным экономическим потерям [21].

Сложившаяся ситуация может объясняться различными факторами, среди которых ведущими являются три:

депрессия является гетерогенным состоянием с плохо определенными эндотипами или подгруппами [4],

доступные в настоящее время лекарственные средства имеют очень сходные механизмы лечения и нацелены в основном на коррекцию передачи сигналов серотонина, норадреналина или дофамина [4],

диагностический процесс и выбор лечения основаны в значительной степени на клиническом опыте и интуиции.

В течение последних десятилетий большое внимание уделяется развитию персонализированного лечения, однако эта персонализация напоминает процесс проб и ошибок и в определенной степени зависит от опыта и знаний врача [50].

2 РОЛЬ СТРЕССА В РАЗВИТИИ ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Ранее было выявлено, что в развитии депрессии наследственность составляет около 40%, остальное приходится на отдельные факторы окружающей среды [36, 63]. В настоящее время не вызывает сомнения, что в основе развития депрессивного расстройства лежат хронические стрессы разной природы и именно им отводится роль одного из пусковых (триггерных) механизмов заболевания. Показано, что наибольшее негативное влияние на организм оказывает не однократное и сильное стрессовое событие, а менее интенсивное и постоянное воздействие стресса, которое приводит к хронической активации механизмов защиты и адаптации с последующим их истощением в соответствии со стадиями, выделенными Г. Селье [5]. При этом, если действие стрессорного фактора носит хронический характер и не снимается до стадии истощения, проявляется та или иная патология [3, 41]. Неблагоприятные экологические события, такие как сексуальная, физическая или эмоциональная травма в детстве, по мнению ряда исследователей, прочно связаны с депрессивным расстройством [38]. При этом показано, что, детская травма может привести к повышенной чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и усилению реакции на последующие стрессоры [38]. Целый ряд исследований подтвердил, что дисфункция ГГНС и пролонгированное увеличение концентрации глюкокортикоидов при хроническом стрессе могут нарушать функциональную активность нейронов гиппокампа и, возможно, приводить к редукции ветвей дендритов, включая глутаматергические синаптические входы [27]. Одной из главных мишеней кортизола в организме являются минералокортикоидные (МР) и глюкокортикоидные рецепторы (ГР) в структурах головного мозга, в частности, в лимбической системе. Конечная реакция организма на перенесенный стресс будет обусловлена соотношением количества и функциональной активности этих рецепторов [49]. Большое количество указанных рецепторов находится в области гиппокампа, где их активация приводит к запуску эпигеномных механизмов, участвующих в активизации нейровоспаления и, при неблагоприятных условиях, в патогенезе депрессивного расстройства [1, 2, 15]. Функциональные и молекулярные изменения в гиппокампе тесно взаимосвязаны с процессами обучения и памяти, а также с эмоциональной регуляцией. Снижение чувствительности к глюкокортикоидам вызывает развитие нейровоспаления, а высокое содержание глюкокортикоидов приводит к уменьшению синтеза мозгового нейротрофического фактора [1, 26, 39]. Это свидетельствует о том, что при конституциональных или приобретённых нарушениях в ГГНС организма под влиянием пролонгированного стрессорного воздействия не срабатывают определенные механизмы, которые обеспечивают его адаптацию и устойчивость к стрессу и развитию депрессивного расстройства.

Клинические исследования подтверждают, что при депрессии почти у половины пациентов происходит выраженная активация ГГНС, наблюдается уменьшение количества ГК в гипофизе и гиппокампе. Последнее приводит к снижению чувствительности регуляторных компонентов к глюкокортикоидам и нарушению в механизме обратной связи. Вследствие этого наблюдается повышенное содержание глюкокортикоидов при депрессии в структурах мозга и крови [42].

3 СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬ

У каждого человека имеется генетически predetermined уровень реагирования (сила нейромедиаторного и гормонального ответа) на все факторы среды, включая психоэмоциональную нагрузку. Этот уровень определяет наиболее общую биологическую характеристику физиологической реактивности человека.

Хорошо известно, что ответ организма на стресс универсален, но сила и продолжительность такого ответа индивидуальны и являются одними из ключевых характеристик стрессорной реакции. Стресс-реактивность (способность или тенденция организма отвечать на стрессовые раздражители), являясь индивидуальной и стабильной во времени характеристикой организма, считается одним из ведущих факторов, определяющим уязвимость, возникновение, особенности течения и исходы различных заболеваний [16, 17].

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что в развитии ряда психических расстройств, включая расстройства депрессивного спектра, ключевую роль играет нарушение в функционировании или истощение стресс-реализующей системы организма [43, 67]. В связи с этим, оценка уровня стресс-реактивности при депрессии представляется крайне важной характеристикой, дающей полезную информацию, как о текущем состоянии пациентов, так и для анализа и более глубокого понимания патогенеза заболевания, поиска потенциальных персонализированных путей его диагностики и коррекции. Разработка адекватного способа оценки уровня стресс-реактивности, приемлемого для использования в клинической практике с применением общедоступных лабораторных тестов позволит получить дополнительный инструмент при лечении больного с депрессивным расстройством.

3.1 Методы индукции стресса как тест-система для оценки стресс-реактивности

Для более полного выявления физиологических или патофизиологических изменений в организме при различных заболеваниях, включая психические расстройства, принято использовать методы индукции кратковременного стресса. Как показали исследования последних лет, применение различных видов нагрузочных тестов у здоровых людей и пациентов с различной патологией позволяет более полно выявлять компенсаторные резервы организма, получать важную дополнительную информацию о функциональном состоянии нейроэндокринной системы, в ряде случаев оценить прогноз и риск развития заболевания.

Ранее был разработан ряд различных лабораторных протоколов для активации системы стресса человека, включая острый стресс-тест Маастрихта (Maastricht Acute Stress Test, MAST) [61], тест социального стресса Трира (Trier Social Stress Test, TSST) [7], тест холодного прессора (Cold Pressor Test, CPT) [56], тест Струпа [24]. Они предназначены для имитации острых, одноразовых стрессоров, возникающих в повседневной жизни (например, публичное выступление). Было показано, что психосоциальные стрессоры могут в равной степени вызывать реакцию САС и ГГНС [60]. Для моделирования психоэмоционального напряжения в ряде случаев предлагается решение задач по устному арифметическому счету, заданий по составлению слов и предложений, решение разнообразных логических задач. Для усиления психоэмоционального напряжения тестирование проходит в условиях дефицита времени, на фоне различных помех в виде

световых и звуковых раздражителей, порицающих замечаний и других отвлекающих факторов [25].

Практически все методы индукции стресса в лабораторных условиях ограничены рамками этического и экологического характера и моделируют лишь легкий или умеренный стресс. При этом, психическая напряженность, создаваемая в эксперименте, безусловно, не равноценна естественно возникающим состояниям стресса. Тем не менее, опыт многих исследователей показывает, что использование экспериментальных моделей индукции психоэмоционального стресса крайне полезно для выявления степени устойчивости человека к воздействию стресс-факторов и оценки параметров функционирования стресс-реализующей системы организма. Очевидно, что модальность, длительность и интенсивность стресса, индуцированного в лабораторных условиях, определяют степень изменений стресс-реализующей системы организма [18, 60]. Поэтому крайне важным представляется подбор адекватной модели индуцированного стресса с учетом специфики заболевания, при исследовании которого эта модель используется. В случае аффективных расстройств такая модель должна сочетать максимально щадящую психоэмоциональную нагрузку, допустимую в условиях клиники, и достаточную значимость для организма в качестве стрессорного фактора, чтобы можно было достоверно и количественно регистрировать и отслеживать физиологическую реакцию.

Для оценки уровня стресс-реактивности пациентов с депрессивным расстройством, проведенной на базе НПЦ психоневрологии им. З.П. Соловьева, были апробированы и использованы следующие методы индукции кратковременного психоэмоционального стресса, вызванного умеренной когнитивной нагрузкой.

1. Использование черно-белых таблиц Шульте в два этапа:

нахождение цифр от 1 до 25, дополнительным стресс-фактором были требования к скорости прохождения теста;

нахождение цифр от 1 до 25 в условиях ограниченного времени (15 секунд) со сменой стимульного материала (таблиц). В этом случае согласно Теории поля К. Левина, напряженность, возникающая при начале действия, не разряжается полностью при его прерывании.

2. Решение арифметической задачи (последовательное вычитание числа 7 из числа 4000), время решения – 10 минут.

Основным критерием выбранных нагрузочных тестов служило оптимальное соотношение максимальной мягкости когнитивной психоэмоциональной нагрузки, исключающей дополнительную травматизацию пациентов с депрессией и ее достаточности для количественной регистрации изменений, происходящих на физиологическом и биохимическом уровне.

3.2 Потенциальные параметры стресс-реализующей системы для оценки стресс-реактивности в условиях индуцированного психоэмоционального стресса

Реакция человека на стрессор охватывает все уровни физиологии, от молекулярного до восприятия, эмоций и поведения. В поддержании и восстановлении гомеостаза во время стрессовых событий ведущую роль играет активация нейроэндокринной и вегетативной систем организма [13, 64], которые формируют сложную стресс-реализующую систему организма. Принято считать, что эта система состоит из центрального звена, объединяющего несколько групп нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса в головном мозге, и двух периферических ветвей, связывающих центральное звено со всем организмом: ГГНС и САС.

Стрессорный ответ начинается с запуска САС (быстрая стадия), сопровождающегося выходом адреналина и норадреналина из мозговой зоны надпочечников и активизации ГГНС (медленная стадия), где ведущим медиатором являются глюкокортикоиды, обладающие антистрессорным эффектом. При этом происходит выброс кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) из клеток паравентрикулярного ядра гипоталамуса, что вызывает секрецию адренотропного гормона (АКТГ) из передней доли гипофиза, который приводит к выбросу кортизола из клеток коры надпочечников. Таким образом, реакция организма на стрессовые воздействия направлена на координированное взаимодействие центральной нервной системы и периферических органов и тканей для адаптации организма к возникшей нагрузке и последующему восстановлению гомеостаза [64].

Исследования многих авторов показали, что для оценки стресс-реактивности могут быть использованы разные параметры, например, уровень физиологических и поведенческих изменений, таких как гальваническая реакция кожи, вариабельность сердечного ритма (ВСР), размер зрачка и активность симпатических нервов в мышцах. Также принято широко использовать уровень и динамику изменения ряда биохимических показателей, таких, как кортизол, альфа-амилаза в слюне, норэпинефрин в плазме/моче и некоторые интерлейкины, отражающие функциональный потенциал нейроэндокринной системы в условиях стрессорной нагрузки [9, 12, 47]. Для оценки уровня стресс-реактивности пациентов с депрессивным расстройством, проведенной в нашем исследовании, были выбраны общеизвестные и экономически доступные лабораторные показатели, отражающие физиологическую функцию САС (глюкоза сыворотки крови и альфа-амилаза слюны) и ГГНС (общий и свободный кортизол).

Как упоминалось выше, быстрая фаза стресс-реакции определяется состоянием САС, прежде всего выбросом адреналина, который происходит намного раньше выброса кортизола. Однако определение содержания адреналина в крови или других биологических жидкостях в клинических условиях сопряжено со значительными техническими трудностями, связанными, в частности, с хранением биоматериала, поэтому оценка уровня адреналина не может быть тестом на стресс-реактивность, пригодным для рутинного использования в клинике. В нашем исследовании для оценки стресс-реактивности в сыворотке крови был выбран показатель, косвенно отражающий динамику катехоламинов, а именно, глюкоза. Оценка быстрой мобилизации глюкозы, происходящая под действием адреналина потенциально перспективна в связи с адекватным отражением высвобождения адреналина в накоплении глюкозы в крови с одной стороны, и простотой, и доступностью оценки глюкозы как клинического показателя, с другой стороны. Дополнительно задача упрощается тем, что повышение уровня глюкозы более продолжительно в сравнении с периодом повышения уровня адреналина, поэтому зарегистрировать это последствие выброса адреналина в остром периоде стресса проще, чем непосредственно оценивать уровень адреналина [22, 59].

В последние годы наблюдается растущий интерес к слюнной альфа-амилазе в качестве неинвазивного маркера активности симпатической нервной системы. Многократно было показано, что слюнная альфа-амилаза отражает изменения в организме, связанные со стрессом. Психосоциальный стресс увеличивает высвобождение слюнной альфа-амилазы, что отражает активность САС. В ряде исследований было показано, что повышенные уровни слюнной альфа-амилазы коррелировали с увеличенным количеством катехоламинов в плазме в условиях психосоциального и/или физического стресса, что указывает на активацию симпатической нервной системы [9, 47, 52].

Для рутинных исследований в клинической практике наиболее доступен кортизол, который является одним из самых популярных показателей гормональной реакции организма на стресс, отражает функциональное состояние ГГНС и обычно измеряется в образцах крови и слюны. В крови большая часть кортизола находится в связанной с белками форме: 75% кортизола связано с кортикостероид-связывающим глобулином, 10% – с альбумином и только 15% находится в свободной форме. Поэтому определяемый уровень общего кортизола крови зависит не только от собственно его концентрации, но и от наличия и концентрации связывающих его белков. Концентрация кортизола в слюне отражает уровень только свободного кортизола, поскольку кортизол-связывающие белки не поступают в слюну. Поэтому определение слюнного кортизола является более точным тестом, отражающим функционирование ГГНС. Исследование кортизола в слюне также является наиболее комфортным для пациента, может выполняться в любых условиях, методика неинвазивна и безболезненна, что минимизирует вероятность дополнительного стресса. Поэтому слюнный кортизол в последнее время стал наиболее популярным стандартным показателем активности ГГНС [29, 37].

Измерение уровня кортизола в крови и слюне отражают функциональный ответ ГГНС на стрессорное воздействие на момент забора биоматериала. Для определения накопленной стрессорной нагрузки, которую пациент перенес за предшествующий исследованию период, более информативным является количественное определение кортизола в волосах. Метод дает возможность ретроспективного анализа системного уровня кортизола за длительный период (месяцы) и отражает кумулятивную активность ГГНС в клинических исследованиях [53, 66].

Актуальность оценки индивидуальной стресс-реактивности пациентов с депрессией для более объективной характеристики их состояния не вызывает сомнения. Для решения этой задачи на базе НПЦ им. З.П.Соловьева была разработана и стандартизована модель индуцированного кратковременного стресса, где под влиянием умеренной когнитивной нагрузки количественно оценивалась динамика изменения показателей ГГНС (кортизол) и САС (глюкоза, альфа-амилаза слюны) при депрессивном расстройстве. На базе полученных результатов была разработана технология оценки стресс-реактивности при депрессивном расстройстве с перспективой ее применения для улучшения и персонализации диагностики и прогноза.

4 ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНКИ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТИ

4.1 Критерии для выбора групп участников исследования

Критерии включения пациентов в исследование были: возраст от 18 до 45 лет; наличие большого депрессивного расстройства (согласно критериям, DSM5), депрессивного эпизода (согласно критериям МКБ-10); наличие информированного согласия.

Критерии включения здоровых добровольцев в исследование были: возраст от 18 до 45 лет; наличие информированного согласия.

Критериями исключения для всех участников исследования являлись: шизофрения; алкоголизм, наркомания в анамнезе жизни; серьезные неврологические заболевания (инсульт, болезнь Паркинсона, деменция, ушибы мозга, эпилепсия и др.); эндокринологические расстройства (сахарный диабет, патология щитовидной железы вне эутиреоидной стадии и др.); любое инвалидизирующее заболевание внутренних органов; выраженный дефицит зрения или слуха, препятствующий заполнению шкал.

4.2 Клиническое обследование

В день поступления до начала лечения у всех пациентов собирали демографические и клинические параметры, проводили количественную оценку симптомов депрессии и тревоги с использованием BDI, STAIs и STAI_t. Также была задействована: шкала HAMD-17, заполняемая лечащим врачом.

В процессе исследования дополнительно с проведением классической батареи тестов пациенты проходили личностное тестирование, направленное на оценку наличия и степени психологической травмы в детском возрасте, оценку личностных качеств и субъективную оценку переживаемого стресса во взрослом возрасте по шкалам:

Child Abuse Trauma Scale (CATS)[56];

Perceived Stress Scale -14 (PSS-14) [14];

The Social Readjustment Rating Scale (SRRS) [31].

Данные методики показаны с целью получения дополнительных клинических данных, необходимых для интерпретации результатов нейробиологического исследования.

4.3 Лабораторное обследование

На следующее утро после госпитализации в плановом порядке натошак пациентам и участникам контрольной группы проводился однократный забор образцов венозной крови с последующим проведением:

общего клинического анализа крови и биохимического анализа сыворотки крови (для исключения воспалительных или иных патологических отклонений);

исследование тестостерона, дегидроэпиандростерона, эстрадиола, пролактина, тиреотропного гормона, гормонов щитовидной железы в сыворотке крови (с целью исключения дисгормональных нарушений);

исследование гормонов гипоталамо-гипофизарной оси (кортизола, АКТГ) в сыворотке крови;

исследование нейротрофических факторов головного мозга и цитокинов в сыворотке крови, как косвенных биохимических показателей степени когнитивного дефицита и нейровоспаления [23, 33, 48].

4.4 Исследование накопленного кортизола в волосах для оценки потенциальной валидности в качестве ретроспективного маркера стресса

Для оценки валидности исследования кортизола в волосах в качестве ретроспективного маркера стресса, был собран материал (волосы, сбритые у корня на затылочной области с участка площадью около 1 см²) у 21 пациентки с депрессивным расстройством и 22 здоровых женщин.

В основе метода лежит экстракция кортизола из навески волос метанолом, удаление метанола и растворение экстрактивных веществ в фосфатно-солевом буфере с последующим иммуноферментным анализом уровня кортизола. У всех испытуемых параллельно исследовался уровень утреннего кортизола в сыворотке крови.

4.5 Исследование параметров ГГНС и САС до и после умеренной когнитивной нагрузки для оценки стресс-реактивности

Биохимические параметры, отражающие функционирование ГГНС (кортизол) и САС (глюкоза, альфа-амилаза) до и после умеренной когнитивной нагрузки исследовались в разных биологических материалах по следующим методикам.

4.5.1 Исследование кортизола и глюкозы в сыворотке крови

В данной части работы участвовали 33 пациента с депрессивным расстройством и 43 здоровых испытуемых. Забор проб крови из локтевой вены натошак проводили дважды: в 8:00 утра перед проведением стресс-теста и через 60 минут после его проведения. За основу психоэмоционального (когнитивного) стресс-теста была взята нагрузочная проба с использованием черно-белым таблиц Шульте.

4.5.2 Исследование кортизола и альфа-амилазы в слюнной жидкости

В ходе выполнения этой части работы проводилось сравнение клинических, физиологических и лабораторных показателей пациентов с депрессивным расстройством (67 человек) и здоровых испытуемых (38 человек). Все участники исследования проходили стресс-тест в виде умеренной когнитивной нагрузки (арифметическая задача, при которой испытуемому предлагается вычитать из 4000 по 7 в течение 10 минут). Процедура стресс-теста выполнялась в послеобеденное время, при наименьших циркадных колебаниях кортизола. Забор слюны проводили однократно до нагрузки (0 минут) и четырехкратно после нее в течение часа (10, 20, 30, 40 и 60 минут от начала выполнения задачи). Последующий анализ серийных проб слюны позволял более точно оценить динамику изменений показателей ГГНС и САС под влиянием кратковременного стресса, вызванного умеренной когнитивной нагрузкой по сравнению с анализом двукратно забранных проб крови.

4.6 Кардиометрическое обследование

Дополнительно всем участникам эксперимента проводилось исследование параметров ВРС с последующим временным и спектральным анализом в течение 5 минут

до и после выполнения стресс-теста для оценки состояния вегетативной регуляции нервной системы.

Хорошо известно, что последовательный ряд кардиоинтервалов не является набором случайных чисел, а имеет сложную структуру, которая отражает регуляторное влияние на синусный узел сердца вегетативной нервной системы и различных гуморальных факторов. Поэтому анализ структуры ВСР дает дополнительную важную информацию о состоянии вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и организма в целом.

Соответственно международным стандартам ВСР исследовали методом регистрации R–R-интервалов в течение 5 минут. Такую краткосрочную запись обычно используют для экспресс-оценки ВСР при проведении различных функциональных и медикаментозных проб. Основными параметрами оценки ВСР в данном исследовании были:

RRNN – средняя длительность интервалов RR, отражающая суммарное воздействие симпатических и парасимпатических влияний на синусовый ритм;

RRmin и RRmax – минимальные и максимальные значения интервалов между нормальными кардиоциклами;

SDNN – стандартное отклонение величин нормальных RR-интервалов за весь рассматриваемый период, отражающее интегральное влияние вегетативных механизмов регуляции на синусовый ритм;

TP – общая мощность спектрального анализа ВСР;

VLF (Very Low Frequency) – колебания самой низкой частоты в диапазоне 0,003-0,04 Гц, представляющие собой часть спектра нейрогуморальной регуляции, в состав которой входит комплекс различных факторов, влияющих на сердечный ритм (церебральные эрготропные, гуморально-метаболические влияния и др.);

LF (Low Frequency) – низкочастотные колебания в диапазоне частот 0,04-0,15 Гц, отражающие преимущественно активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС);

HF (High Frequency) – высокочастотные колебания при частоте 0,15 – 0,40 Гц, отражающие активность парасимпатического отдела ВНС;

LF/HF – симпато-парасимпатический баланс.

4.7 Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили в программе STATISTICA ver. 10, StatSoft Inc. Результаты представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Статистическую значимость различий между группами определяли по критерию Манна-Уитни (для двух независимых выборок). Лабораторные параметры были проанализированы с помощью ANOVA. Корреляционный анализ проводился с расчетом коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

5 РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ

5.1 Исследования кортизола в волосах как ретроспективного маркера стресса

Анализ уровня кортизола в волосах, проведенный у пациентов с депрессией показал сниженный уровень кортизола в волосах за последний месяц по сравнению с контрольной группой. Данное различие было наиболее выражено у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (рисунок 2).

Продемонстрировано, что количественное определение кортизола в волосах является важным количественным параметром, характеризующим накопленную стрессорную нагрузку, которую пациент имел за предшествующий исследованию период [53].

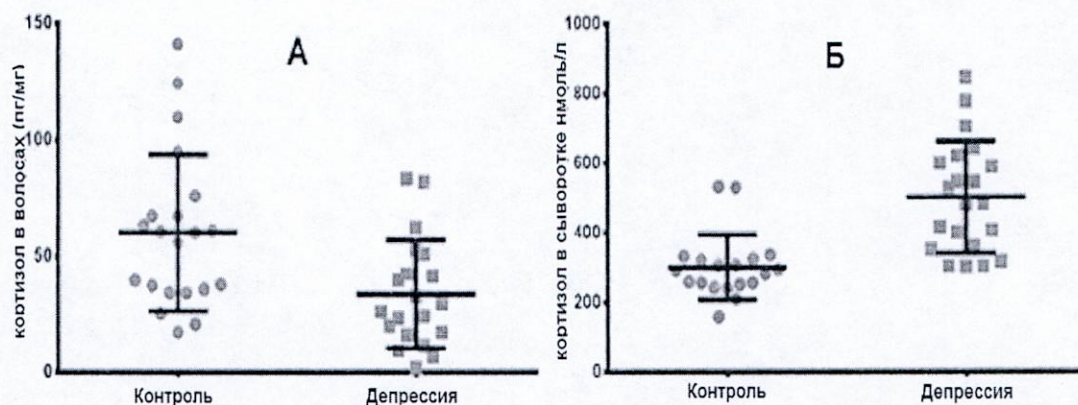


Рисунок 2– Разброс индивидуальных значений кортизола в волосах (А) и сыворотке крови (Б) у здоровых индивидов и пациентов с депрессией. Указаны средние значения и стандартные отклонения.

Различия между группами являются статистически значимыми: $p=0.007$ (А) и $p=0.00003$ (Б); (по Манну-Уитни).

5.2 Оценка стресс-реактивности при депрессии

Основным результатом этой части исследования явилась апробация модели психоэмоционального стресса с использованием базовых лабораторных показателей и ВСП, позволяющая оценить отличия реакции пациентов с умеренной и тяжелой депрессией на мягкую когнитивную нагрузку по сравнению со здоровыми людьми. Использование когнитивной задачи в качестве умеренного стрессора оказалось эффективным инструментом для выявления нарушений в функционировании ГНС и в вегетативном регулировании у пациентов с депрессивным расстройством.

5.2.1 Динамика изменения показателей ГНС и САС в сыворотке крови при депрессии после умеренной стрессорной нагрузки в смешанных группах (мужчины и женщины)

Участвующие в этой части исследования группы пациентов с депрессивным расстройством и здоровых добровольцев не отличались по возрасту, по представленности пола, морфометрическим данным. Группа с депрессией состояла из пациентов с умеренной и тяжелой депрессией: 30% пациентов набрали 14-18 баллов по шкале HAMD –

17,7% пациентов были с результатом 19-30 баллов. Ни один из испытуемых не сообщил о суицидальных мыслях или истории попыток самоубийства. Предыдущие депрессивные эпизоды не рассматривались в качестве критериев исключения для группы с депрессией. Средняя продолжительность депрессивного эпизода составила 12 (5-24) недель. Сопутствующие симптомы тревоги были диагностированы примерно у 45% пациентов. Базовые характеристики участников исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1– Клинические и физиологические показатели участников исследования (смешанные группы)

	контроль M±SD	депрессия M±SD	p-value
возраст	30.51±5.50	32.89±7.82	0.32
пол (% женщин)	56	58	0.88
индекс массы тела (ИМТ)	22.64±3.34	24.09±5.23	0.30
уровень материального дохода (% низкий/средний/высокий)	11/81/7	6/90/3	0.50
психометрические шкалы			
HAMD-17	2.03±1.53	20.12±4.13	0.0001
STASs	33.00±7.21	57.17±9.11	0.0001
STAS _t	39.33±9.33	54.48±9.29	0.0001
BDI	4.15±4.19	24.42±8.01	0.0001
кардиометрия			
RRNN	792±102	715±82	0.0012
SDNN	60,0±20,5	39,6±19,2	0.0001
VLF	2827±2338	1574±2077	0.0005
LF	2892±1668	1578±2323	0.0001
HF	1551±1381	1308±4188	0.00003
VLF (%)	36,9±11,1	44,7±15,6	0.03
LF (%)	41,9±12,4	37,8±12,6	0.2
HF (%)	21,1±11,3	15,8±8,39	0.047

У пациентов с депрессивным расстройством были достоверно снижены базовые параметры ВСР. Полученные различия при депрессивном расстройстве соответствовали литературным данным и были ассоциированы с активацией САС и ГГНС [35].

При исследовании базовых биохимических параметров сыворотки крови пациентов с депрессией были выявлены повышенные уровни кортизола ($472,24 \pm 121,36$ нмоль/л) и АКТГ ($59,11 \pm 31,70$ пг/мл) по сравнению с аналогичными показателями участников контрольной группы ($401,16 \pm 110,50$ нмоль/л; $p=0,027$) и ($38,36 \pm 22,53$ пг/мл; $p=0,00038$) соответственно. При анализе уровня цитокинов у пациентов с депрессией определялся повышенный уровень интерлейкина-6 ($1,72 \pm 0,89$ пг/мл) по сравнению с показателем здорового контроля ($1,34 \pm 0,84$ пг/мл; $p=0,013$), что соответствует литературным данным об активации иммунного ответа при депрессии [48]. В сыворотке крови у пациентов с депрессией был также достоверно повышен базовый уровень цилиарного нейротрофического фактора (ЦНТФ) ($4,87 \pm 2,27$ пг/мл - у пациентов, $3,34 \pm 1,54$ пг/мл - у участников контрольной группы, $p=0,01$) [20].

У пациентов с депрессивным расстройством реакция на умеренный (когнитивный) стрессор отличалась от здоровых людей по параметрам САС (глюкоза) и ГГНС (кортизол). При анализе динамики изменения параметров в сыворотке крови было обнаружено, что повышение уровня глюкозы через 60 мин после стресс-теста наблюдали только у пациентов с депрессией ($***p = 0,00015$), у участников контрольной группы такое повышение отсутствовало. Глюкоза, являющаяся параметром катаболической активности, высвобождается из гликогена под воздействием адреналина, который при стрессах выбрасывается надпочечниками под воздействием симпатической регуляции. Повышение уровня глюкозы через 60 минут после умеренной стрессорной нагрузки в группе пациентов может быть следствием усиления симптоадреналового ответа за счет ослабления парасимпатической регуляции, что многократно отмечалось при депрессивном расстройстве [35].

Уровни кортизола в сыворотке крови были повышены при депрессивном расстройстве как до, так и после стресс-теста ($*p = 0,027$ и $***p = 0,00017$). Также, через 60 минут после выполнения когнитивного теста у пациентов с депрессией было менее выражено утреннее циркадное снижение уровня кортизола. При этом отмечалось достоверное снижение уровня АКТГ, не выявляемое у контроля, связанное, вероятно, посредством отрицательной обратной связи с более длительным нахождением в крови высокого уровня кортизола (рисунок 3).

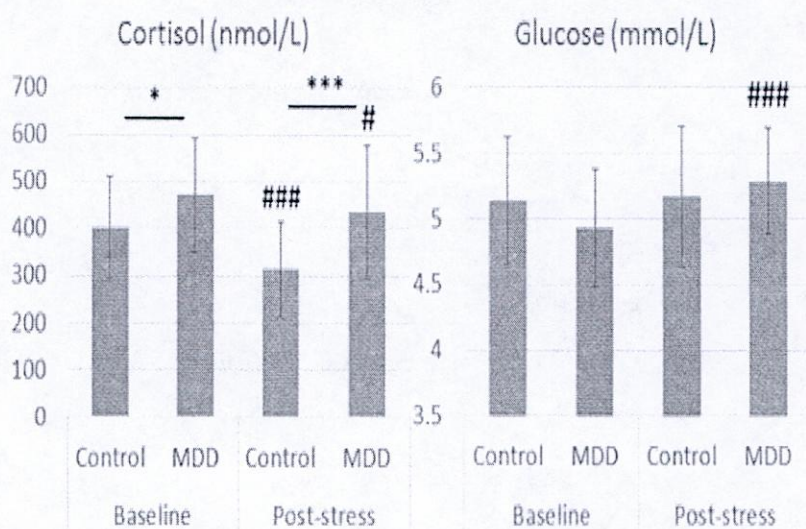


Рисунок 3—Реакция на умеренную когнитивную нагрузку у пациентов с депрессией и здоровых добровольцев. MDD – Major Depressive Disorder.

Динамика изменения уровней глюкозы и кортизола, косвенно отражающих функционирование стресс-реализующей системы организма, свидетельствует о различной реакции пациентов с депрессией и здоровых добровольцев на умеренный когнитивный стресс. Поэтому эта модель была взята за основу для дальнейшей разработки методики оценки стресс-реактивности при депрессии.

При последующем исследовании технология оценки стресс-реактивности была несколько модифицирована. В дальнейшем ключевые биохимические показатели САС и ГГНС анализировались в слюнной жидкости. Основной причиной этого были неинвазивность и легкодоступность биоматериала, а также возможность проведения серийных исследований биохимических параметров с учетом их циркадных ритмов.

5.2.2 Динамика изменения показателей ГГНС и САС в слюнной жидкости при депрессии после умеренной стрессорной нагрузки

Анализ динамики изменения уровня свободной фракции кортизола и альфа-амилазы в серийных пробах слюны после умеренной когнитивной нагрузки был проведен как в смешанных группах пациентов с депрессией и здоровых добровольцев, так и отдельно в мужских и женских группах с целью дополнительного выявления гендерных различий в уровне стресс-реактивности.

Смешанные группы (мужчины и женщины) пациентов и здоровых участников исследования не отличались по представленности пола и морфометрическим данным. Между общими группами выявлялась незначительная разница в возрасте, которая отсутствовала внутри групп между мужчинами и женщинами. Группа с депрессией состояла из пациентов с умеренной и тяжелой депрессией: 51% пациентов набрали 14-18 баллов по шкале HAMD-17, 49% пациентов были с результатом 19-30 баллов. Ни один из испытуемых не сообщил о суицидальных мыслях или истории попыток самоубийства. Предыдущие депрессивные эпизоды не рассматривались в качестве критериев исключения для группы с депрессией.

Базовые характеристики участников исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клинические и физиологические показатели участников исследования (смешанные группы)

	контроль M±SD	депрессия M±SD	p-value
возраст	28.56±7.26	32.71±7.257	0.008
пол (% женщин)	0.56±0.5	0.44±0.5	0.34
ИМТ	22.92±3.64	22.9±4.672	0.74
психометрические шкалы			
BDI	6.91±7.46	22.73±10.012	0.000001
HAMD-17		18.44±4.317	0.000000
STAI _s	37.25±11.14	56.76±11.776	0.000000
STAI _t	42.69±8.92	56.15±11.839	0.000000
CATS	27,56±12,54	42,11±19,29	0,0002
PSS-14	29,81±5,656	29,83±5,569	0,4
SRRS	159±115	272,81±138,65	0,0001
кардиометрия			
SDNN	61,38±26,3	40,91±18,922	0,000042
RR _{min}	592,5±102,2	586,47±84,99	0,98
RR _{max}	970,9±170,3	852,75±152,5	0,0006
TP	8435,9±8355,9	3523,24±3191,1	0,000028
VLF	3164,6±3059,6	1537,81±1731,5	0,000265
LF	3181,7±3059,6	1324,1±1131,1	0,000052
HF	2089,6±3305,5	661,33±854,7	0,000033
LF/HF	2.52±2.15	3.64±3.005	0,036

В группе с депрессивным расстройством были снижены базовые параметры ВСП. Также отмечалось снижение вклада высокочастотного компонента общей мощности при спектральном анализе после стрессовой нагрузки у пациентов по сравнению с

контрольной группой (контроль - 19.57 ± 8.98 , пациенты - 15.57 ± 8.426 ; $p=0.02$). Полученные результаты указывают на ослабление парасимпатического влияния, что может выражаться в уменьшении торможения активности симпатической иннервации. Они соответствуют литературным данным по ВСР при депрессивном расстройстве и ассоциированы с активацией САС и ГГНС [35].

Оценка динамики показателей, указанных выше систем в слюне после проведения когнитивного стресс-теста позволила выявить различия в выраженности изменения показателей ГГНС и САС у пациентов с депрессией и участников контрольной группы. Динамика изменения уровня слюнной альфа-амилазы после стресс-теста достоверно отличалась между сравниваемыми группами: (ВРЕМЯ*ГРУППА: $F(5, 37)=2,2523$, $p=0,049$). Также у участников контрольной группы имело место достоверно значимое повышение уровня кортизола через 30-40 минут после проведения стресс-теста ($p=0,0217$), тогда как у пациентов с депрессивным расстройством данная реакция была слабо выражена и не проявляла четкой временной динамики.

Для выявления потенциальных гендерных различий в уровне стресс-реактивности дополнительно исследовали динамику изменения показателей ГГНС и САС в слюнной жидкости при депрессии после умеренной стрессорной нагрузки отдельно в женских и мужских группах.

Пациенты с депрессией и здоровые добровольцы внутри мужских и женских групп не отличались по возрасту и по морфометрическим показателям. Женская группа с депрессией состояла из пациентов с умеренной и тяжелой депрессией: 43% пациентов набрали 14-18 баллов по шкале HAMD-17, 57% пациентов были с результатом 19-30 баллов. Мужская группа с депрессией также состояла из пациентов с умеренной и тяжелой депрессией: 50% пациентов набрали 14-18 баллов по шкале HAMD, 17,5% пациентов были с результатом 19-24 балла. Ни один из испытуемых не сообщил о суицидальных мыслях или истории попыток самоубийства. Предыдущие депрессивные эпизоды не рассматривались в качестве критериев исключения для группы с депрессией.

Базовые клинические и физиологические показатели участников исследования отдельно в женских и мужских группах представлены в таблице 3 и таблице 4 соответственно.

Между пациентками и здоровыми участницами исследования было выявлено более значимое различие в уровне детского стресса по CATS ($p=0,001$ – в женской группе и $p=0,08$ – в мужской). У мужчин-пациентов, напротив, отмечалось более значимая стрессовая нагрузка за последний год по сравнению со здоровыми участниками исследования. По результатам тестирования по опроснику стрессоустойчивости и социальной адаптации SRRS в женской группе не было выявлено достоверных различий между пациентками с депрессией и здоровыми участницами ($p=0,19$), в мужской группе такие различия были хорошо выражены ($p=0,000594$, таблица 3, таблица 4).

Таблица 3 – Клинические и физиологические показатели участников исследования (женщины)

	контроль M±SD	депрессия M±SD	p-value
возраст	28,4±7,46	32,89±7,36	0,07
ИМТ	21,72±2,56	21,62±4,95	0,39
психометрические шкалы			
BDI	9,07±7,60	24,29±10,60	0,000003
HAMD-17		18,6±4,44	0,000000
STAI _s	39,27±12,11	57,69±11,08	0,000020
STAI _t	45,2±8,65	56,94±11,44	0,0004
CATS	29,53±10,37	43,32±19,48	0,001
PSS-14	29,53±7,42	29,77±5,71	0,69
SRRS	205,6±111,50	251,23±123,41	0,19
кардиометрия			
СКО	54,66±20,68	40,54±17,06	0,03
RR min	579,56±61,75	599,5±92,58	0,40
RRmax	905,75±143,80	855,18±142,46	0,23
TP	6317,87±5125,18	3548,19±3093,08	0,03
VLF	2112,44±1570,11	1711,59±2045,32	0,12
LF	2765,81±2616,384	1192,88±782,19	0,01
HF	1439,62±1909,54	643,72±802,66	0,02

Таблица 4 – Клинические и физиологические показатели участников исследования (мужчины)

	Контроль M±SD	Депрессия M±SD	p-value
возраст	28,71±7,30	32,47±7,24	0,07
ИМТ	23,99±4,17	24,53±3,78	0,77
психометрические шкалы			
BDI	5,00±7,00	20,70±8,99	0,000001
HAMD-17		18,22±4,26	0,000000
STAI _s	35,47±10,24	55,56±12,74	0,000001
STAI _t	40,47±8,82	55,11±12,48	0,000076
CATS	27,82±13,78	39,13±20,37	0,08
PSS-14	30,06±3,42	29,91±5,72	0,73
SRRS	130,94±109,63	297,17±161,29	0,000594
кардиометрия			
СКО	67,05±29,61	41,39±21,34	0,0014
RR min	603,37±127,57	569,97±72,46	0,50
RRmax	1025,68±174,89	849,67±166,75	0,0010
TP	10219,45±10131,65	3491,65±3364,23	0,0005
VLF	4050,59±3733,18	1317,69±1224,48	0,0006
LF	3531,89±3419,76	1490,31±1457,48	0,0035
HF	2636,97±4111,98	683,65±929,88	0,0026

При исследовании стресс-реактивности при депрессии в условиях умеренной стрессорной нагрузки также были выявлены различия в динамике и уровне изменения показателей САС и ГГНС у женщин и мужчин.

Достоверно значимая динамика уровня альфа-амилазы в слюне до и после 10-минутной когнитивной стрессовой нагрузки хорошо выявлялась у женщин контрольной группы, тогда как пациентов реакция на проведенный тест была «сглажена» и достоверно не выражена. В мужской группе пик в динамике альфа-амилазы выявлялся раньше, чем у здоровых участников исследования, но достоверных различий не было получено, возможно, из-за малочисленности выборки (рисунок 4, рисунок 5).

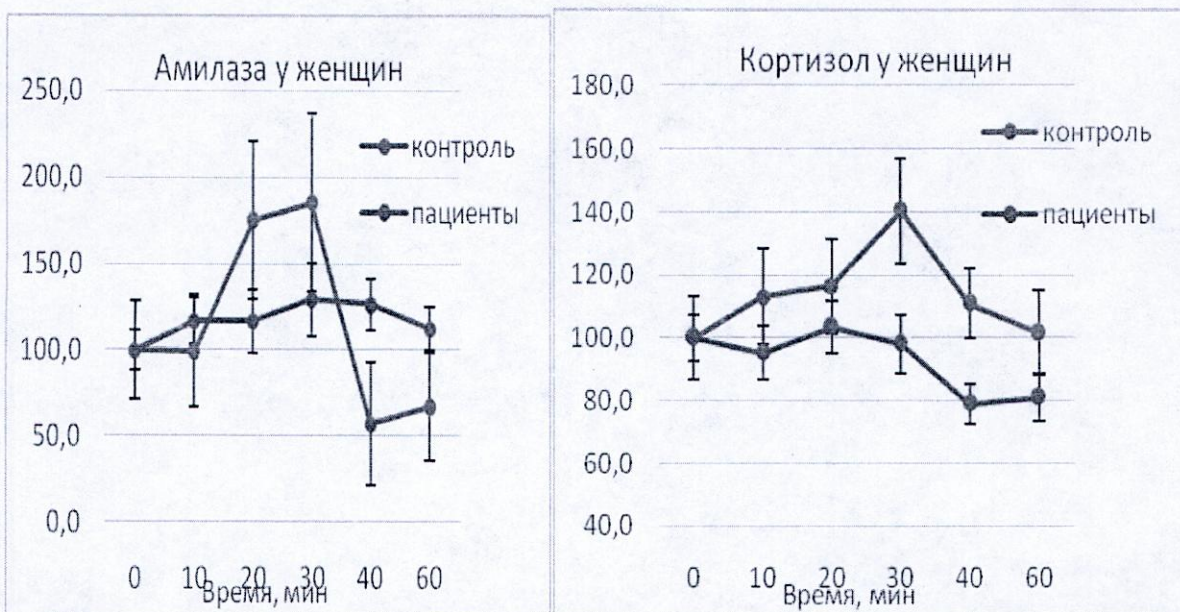


Рисунок 4— Гендерные различия в динамике изменения показателей САС и ГГНС под влиянием умеренной когнитивной нагрузки у женщин
Данные представлены в % от нулевой точки

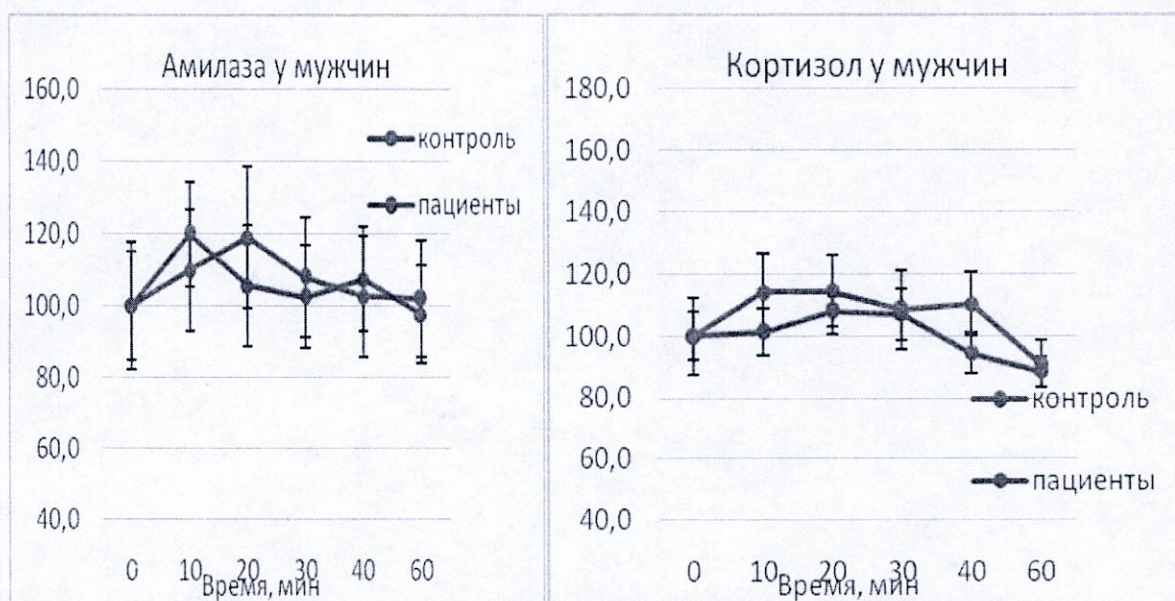


Рисунок 5—Гендерные различия в динамике изменения показателей САС и ГГНС под влиянием умеренной когнитивной нагрузки у мужчин.
Данные представлены в % от нулевой точки

Достоверно значимая динамика уровня кортизола в слюне до и после 10-минутной когнитивной стрессовой нагрузки также наиболее четко проявлялась у здоровых женщин в виде более высокого подъема показателя, а также длительности после стресс-теста (пик на 30 минут). При этом, у здоровых мужчин и пациентов обоих полов реакция была достоверно не выражена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполненного исследования подтверждено базовое изменение реактивности ГГНС и САС у пациентов с депрессивным расстройством, которое тесно взаимосвязано со сдвигом вегетативной регуляции. Показаны достоверно значимые различия клинических и нейрофизиологических показателей у пациентов с депрессивным расстройством по сравнению со здоровыми участниками исследования. Создан и апробирован протокол проведения оценки стресс-реактивности по динамике изменения уровня общеизвестных и экономически доступных параметров ГГНС и САС с использованием модели индуцированного кратковременного стресса, вызванного умеренной когнитивной нагрузкой.

При анализе динамики изменений уровня биохимических показателей САС и ГГНС в слюне в ответ на кратковременный стресс, вызванный умеренной когнитивной нагрузкой, было найдено, что стресс-реактивность женщин отличается от стресс-реактивности мужчин, что указывает на потенциально разные молекулярные механизмы патогенеза депрессивного расстройства у мужчин и у женщин. Наиболее показательные различия по исследованным показателям, характеризующим стресс-реактивность, выявлены между пациентками и женщинами контрольной группы. Различия между контрольной группой мужчин и пациентов с депрессией были выражены недостаточно четко. В связи с этим планируется подбор дополнительного отдельного стандартизированного стресс-теста для мужчин.

На основании проведенного исследования и полученных результатов был выработан ряд рекомендаций.

1. Рекомендуется использовать модель апробированной когнитивной задачи, которая оказалась эффективным инструментом для выявления нарушений в функционировании ГГНС и в вегетативном регулировании у пациентов с депрессивным расстройством в качестве умеренного стрессора для оценки стресс-реактивности при аффективных расстройствах.

2. Рекомендуется использовать динамику изменения уровней кортизола и глюкозы в сыворотке крови, кортизола и альфа-амилазы в слюне в условиях умеренной когнитивной нагрузки в качестве приемлемых лабораторных маркеров стресс-реактивности у пациентов с аффективными расстройствами.

3. Рекомендуется использовать протокол проведения оценки стресс-реактивности с использованием серийных проб слюны до и после умеренной когнитивной нагрузки при обследовании пациентов с психическими расстройствами в связи с его хорошей переносимостью, неинвазивностью и доступностью.

4. При анализе динамики изменений уровня биохимических показателей САС и ГГНС в слюне в ответ на кратковременный стресс, вызванный умеренной когнитивной нагрузкой, рекомендуется учитывать гендерные различия.

Применение разработанного и апробированного в клинике неинвазивного метода оценки стресс-реактивности с применением общедоступных биохимических показателей САС и ГГНС, определяемых в слюнной жидкости для персонализации лечения депрессивных расстройств дает в руки клиницисту новый инструмент для индивидуальной тактики лечения больного с депрессивным расстройством. Выполненный проект полностью соответствует направлению из стратегии НТР "переход к персонализированной медицине и технологиям здоровьесбережения".

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Гехт А.Б. Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, нейротрансмиттеров и трофических факторов в генезе депрессивных расстройств / А.Б. Гехт, Г.А. Григорьян, Н.В. Гуляева, Н.Н. Дыгало, М.Ю. Степаничев // Успехи физиологических наук. – 2014. – №2. – С.3-19.
2. Григорьян Г.А. Стресс-реактивность и стресс-устойчивость в патогенезе депрессивных расстройств: роль эпигенетических механизмов / Г.А. Григорьян, Н.В. Гуляева // Журнал Высшей Нервной Деятельности. – 2015. – Т. 65, № 1. – С.19-32.
3. Меркулов Т.И. Механизмы формирования глюкокортикоидной резистентности в структурах головного мозга при стресс-индуцированных психопатологиях / Т.И. Меркулов, Н.П. Меркулова, Н.П. Бондарь // Биохимия. – 2017. – Т.82, №3. – С.494-510.
4. Нуллер Ю.Л. Аффективные психозы / Ю.Л. Нуллер, И.Н. Михаленко. Л.: «Издательство Медицина», 1988.– 265с.
5. Селье Г. Стресс без дистресса(перевод с английского) / Г. Селье под общей редакцией Е.М.Крепса. - М.: «Издательство Прогресс», 1982.–124 с.
6. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей. / А.Б. Смулевич // М., Медицинское информационное агентство. – 2001. –782 с.
7. Allen A.P. The Trier Social Stress Test: Principles and practice / A.P. Allen, P.J. Kennedy, S. Dockray, J.F. Cryan, T.G. Dinan, G. Clarke // *Neurobiology of Stress*. – 2017. – № 6. – P.113-126.
8. Beck A.T. An inventory for measuring depression / F.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh // *Archives of General Psychiatry*. – 1961.–№4. – P.561-571.
9. Bosch J.A. α -Amylase as a reliable and convenient measure of sympathetic activity: Don't start salivating just yet! / J.A. Bosch, E.C.I. Veerman, E.J. Geus, G.B. de, Proctor // *Psychoneuroendocrinology*. – 2011. – Vol. 36, №4. – P.449-453.
10. Chaplin T.M. Stress reactivity and the developmental psychopathology of adolescent substance use / T.M. Chaplin, C. Niehaus, S.F. Gonçalves // *Neurobiology of Stress*. – 2018. – №9. – P.133-139.
11. Carpenter L.L. Dex/CRH test cortisol response in outpatients with major depression and matched healthy controls / L.L. Carpenter, N.S Ross, A.R. Tyrka, G.M. Anderson, M. Kelly, L.H. Price // *Psychoneuroendocrinology*. – 2009. – №34. – P.1208-1213.
12. Chida Y. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: A meta-analysis of prospective evidence / Y. Chida A. Steptoe // *Hypertension*. –2010. – Vol.55, №4. – P.1026-1032.
13. Chrousos G.P. The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis / G.P. Chrousos, P.W. Gold // *Jama*. – 1992. – Vol.267, №9. – P.1244-1252.
14. Cohen S. A global measure of perceived stress / S. Cohen, T. Kamarck, R. Mermelstein // *Journal of Health and Social Behavior*. –1983. – Vol. 24, №4. – P.385-396.
15. De Kloet E.R. Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuroinflammation / E.R. De Kloet, O.C. Meijer, A.F. de Nicola, R.H de Rijk, M. Joëls // *Front. Neuroendocrinol*. – 2018. – № 49.– P. 124-145.
16. De Rivera J.L. Stress reactivity in the general population / J.L. de Rivera, C. de las Cuevas, A.L. Monterrey, F.Rodríguez-Pulido et al. // *The European Journal of Psychiatry*. – 1993. – Vol.7, №.1. – P.5-11.
17. De Rooij S.R. Depression and anxiety: associations with biological and perceived stress reactivity to a psychological stress protocol in a middle-aged population/ S. R. de Rooij, A.

- H. Schene, D.I. Phillips, T.J. Roseboom // *Psychoneuroendocrinology*. – 2010. – №35. – P.866-877.
18. Dickerson S.S. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research / S.S. Dickerson, M.E. Kemeny // *Psychol. Bull.* – 2004. – Vol.130, №3. – P.355-391.
 19. Downing L.J. Geriatric psychiatry review: Differential diagnosis and treatment of the 3 D's - Delirium, dementia, and depression / L.I. Downing, T.V. Caprio, J.M. Lyness // *Curr. PsychiatryRep.* –2013. –Vol.15, №6. – P.365-375.
 20. Druzhkova T. Acute stress response to a cognitive task in patients with major depressive disorder: potential metabolic and proinflammatory biomarkers / T. Druzhkova, K. Pochigaeva, A. Yakovlev, E. Kazimirova, M. Grishkina, A. Chepelev, A. Guekht, N. Gulyaeva // *Metabolic Brain Disease*. – 2019. – Vol.34, №2. – P.621-629.
 21. Evans-Lacko S, Knapp M. Global patterns of workplace for people with depression: absenteeism and presenteeism costs productivity across eight diverse countries / S. Evans-Lacko, M. Knapp // *Soc. PsychiatryPsychiatr. Epidemio.* – 2016. – Vol.51, №11. – P.1525-1537.
 22. Freiman S.V. The change in Blood glucose level after a moderate stress as a parameter of stress reactivity in anxiety and depression: a pilot translational study / S.V. Freiman, M.V. Onufriev, T.A. Druzhkova, A.A. Yakovlev, K.I. Pochigaeva, A.V. Chepelev, M.N. Grishkina, A.A. Gudkova, A.B. Gekht, N.V. Gulyaeva // *Neurochem. J.* – 2015. – Vol.9, №2.–P.146-148.
 23. Galvez-Contreras A.Y. Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders / A.Y. Galvez-Contreras, T. Campos-Ordenez, V. Lopez-Virgen, J. Gomez-Plascencia, R. Ramos-Zuniga, O. Gonzalez-Perez // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2016. – №32. – P.85-96.
 24. Golden C.J. Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses / C.J. Golden // Chicago, Illinois: Skoelting. –1978. –32c.
 25. Gonzalez-Bono E. Anticipatory autonomic response to a public speaking task in women: the role of trait anxiety / E. Gonzalez-Bono , L. Moya-Alboil, A. Salvador, E. Carrillo, J. Ricarte, J. Gomez-Amor // *Biol. Psychol.* – 2002. – №60. – P.37-49.
 26. Gulyaeva N.V. Interplay between Brain BDNF and glutamatergic systems: a brief state of the evidence and association with the pathogenesis of depression / N.V. Gulyaeva // *Biochemistry (Moscow)*. – 2017. –№82. – P.301-307.
 27. Gulyaeva N.V. Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: stress, depression, dementia and remote hippocampal damage / N.V. Gulyaeva // *Neurochem.Res.* – 2019. – №44. – P.1306-1322.
 28. Hamilton M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – №23. – P.56-62.
 29. Hellhammer D.H. Salivary cortisol as a biomarker in stress research / D.H. Hellhammer, S. Wüst, B.M. Kudielka // *Psychoneuroendocrinology*. – 2009. – Vol.34, №2. – P.163-171.
 30. Heuser I. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders / I. Heuser, A. Yassouridis, F. Holsboer // *J. Psychiatr. Res.* – 1994. – №28. – P.341-356.
 31. Holmes T.H. The Social Readjustment Rating Scale / T.H. Holmes, R.H. Rahe // *J.Psychosom. Res.* – 1967. – Vol.11, №2. – P.213-218.
 32. Holsboer F. Diagnostic value of dexamethasone suppression test in depression / F. Holsboer, W. Bender, O. Benkert, H.E. Klein, M. Schmauss // *Lancet*. – 1980. – №2. – P.706.

33. Huang T.L. Advances in biomarkers of major depressive disorder / T.L. Huang, C.C. Lin // *AdvClin Chem.* – 2015. – №68. – P.177-204.
34. James S.L. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 /S.L James, D. Abate, K.H. Abate, S.M. Abay, C. Abbafati, N. Abbasi, et al // *The Lancet* [Internet]. Elsevier BV. –2018. –Vol.392, №10159. – P.1789–858.
35. Kemp A.H. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. / A.H. Kemp, D.S. Quintana, M.A. Gray, K.L. Felmingham, K.Brown, J.M. Gatt // *Biol Psychiatry.* – 2009. – Vol.67, №11. – P.1067-1074.
36. KlengelT.. Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and gene x environment interactions / T. Klengel, E.B. Binder // *Neuron.* – 2015. – №86. – P.1343-1357.
37. Kidd T. The relationship between cortisol responses to laboratory stress and cortisol profiles in daily life / T. Kidd, L.A. Carvalho, A. Steptoe // *Biological Psychology.* – 2014. – Vol. 99. – P.34-40.
38. Kuhlman K.R. Developmental psychoneuroendocrine and psychoneuroimmune pathways from childhood adversity to disease / K.R. Kuhlman, J.J. Chiang, S. Horn, J.E. Bower // *NeurosciBiobehav Rev.* – 2017. – №80. – P.166-184.
39. Leal G. BDNF and hippocampal synaptic plasticity / G. Leal, C.R. Bramham, C.B. Duarte // *Vitam. Horm.* – 2017. – №104. – P.153-195.
40. Lopez-Duran N.L. Modeling neuroendocrine stress reactivity in salivary cortisol: adjusting for peak latency variability / N.L. Lopez-Duran, S.E. Mayer, J. L. Abelson // *Stress.* – 2014. – №17. – P.285-295.
41. Lucassen P.J. Neuropathology of stress/ P.J. Lucassen, J. Pruessner, N. Sousa, O.F.X. Almeida, A.M. Van Dam, G. Rajkowska, D.F. Swaab, B. Czéh // *ActaNeuropathol.* – 2014. – №127. – P.109-135.
42. Marques A.H. Glucocorticoid dysregulations and their clinical correlates. From receptors to therapeutics/ A.H Marques, M.N Silverman, E.M. Sternberg, N.Y. Ann // *Acad Sci.* – 2009. – №1179. – P.1-18.
43. McEwen B.S. Neurobiological and systemic effects of chronic stress / B.S McEwen // *B.S Chronic Stress.* – 2017. –<https://doi.org/10.1177/2470547017692328>
44. Meerwijk E.L. Direct versus indirect psychosocial and behavioural interventions to prevent suicide and suicide attempts: a systematic review and meta-analysis / E.L. Meerwijk, A. Parekh, M.A. Oquendo, I.E. Allen, L.S. Franck, K.A. Lee // *Lancet Psychiatry.* – 2016. – №3. – P.544-554.
45. Menke A. Precision pharmacotherapy: psychiatry's future direction in preventing, diagnosing, and treating mental disorders / A. Menke // *PharmacogenomPers Med.* –2018. – №11. – P.211-222.
46. Montgomery S.A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S.A. Montgomery, M. Asberg // *British Journal of Psychiatry.* – 1979. –. Vol.134, №4. – P.382-389.
47. Nater U.M. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research / U.M Nater, N. Rohleder // *Psychoneuroendocrinology.* – 2009. – Vol.34, №4 – P.486-496.
48. Ogłodek E, The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression / E. Ogłodek, A. Szota, M. Just, D. Moś D, A. Araszkiwicz // *PharmacolRep.* – 2014. – Vol.66, №5. – P.776-781.

49. Pariante C.M. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment / C.M. Pariante, A.H. Miller // *Biol Psychiatry*. – 2001. – Vol.49, №5. – P.391-404.
50. Perlis R.H. Abandoning personalization to get to precision in the pharmacotherapy of depression / R.H. Perlis // *World Psychiatry*. – 2016. – №15. – P.228-235.
51. Penninx B.W. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile / B.W. Penninx, Y. Milaneschi, F. Lamers, N. Vogelzangs // *BMC Med*. – 2013. – Vol.15, №11. – P.129.
52. Petrakova L. Psychosocial stress increases salivary α -amylase activity independently from plasma noradrenaline levels / L. Petrakova, B.K. Doering, S. Vits, H. Engler, W. Rief, M. Schedlowski, et al. // *PLoSOne*. – 015. – № 10(8) e0134561.
53. Pochigaeva K. Hair cortisol as a marker of hypothalamic-pituitary-adrenal Axis activity in female patients with major depressive disorder / K. Pochigaeva, T. Druzhkova, A. Yakovlev, M. Onufriev, M. Grishkina, A. Chepelev, A. Guekht, N. Gulyaeva // *Metab Brain Dis*. – 2017. – Vol.32, №2. – P.577-583.
54. Ragugett R.M. Keeping up with the clinical advances: depression/ R.M. Ragugett, J. K. Tamura, R. S. McIntyre // *CNS Spectrums*. – 2019. – №24. – P.25-37.
55. Ruhe H.G. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review / H.G. Ruhe, J. Huyser, J.A. Swinkels, A.H. Schene // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – №67. – P.1836-1855.
56. Sanders B. The measurement of psychological maltreatment: Early data on the child abuse and trauma scale / B. Sanders, E. Becker-Lausen // *Child Abuse & Neglect*. – 1995. – Vol.19, №3. – P.315-323.
57. Schlotz W. Individual differences in the cortisol response to stress in young healthy men: testing the roles of perceived stress reactivity and threat appraisal using multiphase latent growth curve modeling / W. Schlotz, K. Hammerfald, U. Ehlert, J. Gaab // *Biol. Psychol*. – 2011. – №87. – P.257–264.
58. Schwabe L. HPA axis activation by a socially evaluated cold-pressor test / L. Schwabe, L. Haddad, H. Schachinger // *Psychoneuroendocrinology*. – 2008. – Vol.33, №6. – P. 890-895.
59. Sim Y.B. The regulation of blood glucose level in physical and emotional stress models: possible involvement of adrenergic and glucocorticoid systems / Y.B. Sim, S.H. Park, Y.J. Kang, S.M. Kim, J.K. Lee, J.S. Jung, H.W. Suh // *Pharm Res*. – 2010. – Vol. 33, №10. – P.1679–1683.
60. Skoluda N. Intra-individual psychological and physiological responses to acute laboratory stressors of different intensity / N. Skoluda, J. Strahler, W. Scholtz, L. Niederberger, S. Marques, S. Fischer, et al. // *Psychoneuroendocrinology*. – 2015. – №51. – P.227–236.
61. Smeets T. Introducing the Maastricht Acute Stress Test (MAST): a quick and non-invasive approach to elicit robust autonomic and glucocorticoid stress responses / T. Smeets, S. Cornelisse, C.W. Quaedflieg, T. Meyer, M. Jelicic, H. Merckelbach // *Psychoneuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 37, №12. – P.1998-2008.
62. Spielberger C.D. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory / C.D. Spielberger, R.L. Gorsuch, R. Lushene, P.R. Vagg, G.A. Jacobs, C.A. // Palo Alto, CA: «Consulting Psychologists Press». – 1983.
63. Sullivan P.F. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis / P.F. Sullivan, M.C. Neale, K.S. Kendler // *Am J Psychiatry*. – 2000. – №157. – P.1552–1562.
64. Ulrich-Lai Y.M. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses / Y.M. Ulrich-Lai, J.P. Herman // *Nature reviews neuroscience*. – 2009. – Vol.10, №6. – P.397 -401.

65. Van Zoonen K. Preventing the onset of major depressive disorder: a meta-analytic review of psychological interventions / K. van Zoonen, C. Buntrock, D.D. Ebert, F. Smit, C.F. Reynolds, A.T. Beekman, et al. // *Int J Epidemiol.* – 2014. – №43. – P.318-329.
66. Wei J. Analysis of hair cortisol level in first-episodic and recurrent female patients with depression compared to healthy controls / J. Wei, G. Sun, L. Zhao, X. Yang, X. Liu, D. Lin, T. Li, X. Ma X // *J Affect Disord.* – 2015. – №175. – P.299-302.
67. Yoon K.L. Stress reactivity in social anxiety disorder with and without comorbid depression / K.L. Yoon, J.J. Joormann // *Abnorm Psychol.* – 2012. – Vol.121, №1. – P.250-255.
68. Zorn J.V. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis // J.V. Zorn, R.R. Schür, M.P. Boks, R.S. Kahn, M. Joëls, C.H. Vinkers // *Psychoneuroendocrinology.* – 2017. – №77. – P.25-36.