

© КОВЯЗИНА Н.А., АЛХУТОВА Н.А., 2019

Ковязина Н. А., Алхутова Н.А

ИНДЕКС ДГЭАС/КОРТИЗОЛ КАК МАРКЕР СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

ФГБУ Всесоюзный Центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, 194044, Санкт-Петербург, Россия

Выявление стресс-индуцированного преждевременного старения с целью коррекции повреждающих адаптивных эффектов представляется на сегодняшний день актуальным. В статье обсуждается использование индекса ДГЭАС/кортизол в качестве скринингового маркера ускорения темпа биологического старения у лиц, подвергающихся воздействию стресса.

Ключевые слова: индекс ДГЭАС/кортизол; преждевременное старение.

Для цитирования: Ковязина Н.А., Алхутова Н.А. Индекс ДГЭАС/кортизол как маркер стресс-индуцированного преждевременного старения. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (3): 140-144. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-3-140-144>

Kovyazina N.A., Alhutova N.A.

DHEAS/CORTISOL INDEX AS A MARKER OF STRESS-INDUCED PREMATURE AGING

Federal State Budgetary Institution "The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine", The Ministry of the Russian Federation for Civil Defence, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, 194044, Saint-Petersburg, Russia

The detection of stress-induced premature aging with the aim of correcting damaging adaptive effects seems to be actual today. The article discusses the use of the DHEAS / cortisol index as a screening marker for accelerating the rate of biological aging in people exposed to stress.

Key words: DHEAS/cortisol index; premature aging.

For citation: Kovyazina N.A., Alhutova N.A. DHEAS/cortisol index as a marker of stress-induced premature aging. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (3): 140-144 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-3-140-144>

For correspondence: Kovyazina N.A., zav. lab. EMERCOM of Russia; e-mail: nakovzn@gmail.com

Conflict of interests. The author declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 23.10.2018
Accepted 28.02.2019

Введение. В соответствии с прогнозом ООН к 2050 г. численность населения России сократится примерно на 30%. Данные Росстата свидетельствуют о незначительном росте в 2017 г. средней продолжительности жизни в России, однако для мужчин это показатель составляет всего 66,5 лет. В то же время известно, что длительное или интенсивное воздействие стрессовых факторов физической, эмоциональной либо иной природы вызывает избыточную адаптивную реакцию организма, в ходе которой основные адаптивные эффекты трансформируются в повреждающие и в сочетании с генетическими факторами приводят к ускорению и качественному искажению естественных механизмов биологического старения, формированию соматической патологии, а также преждевременной смертности [1]. Таким образом, выявление стресс-индуцированного преждевременного старения с целью коррекции повреждающих адаптивных эффектов представляется на сегодняшний день актуальным.

Для корреспонденции: Ковязина Надежда Алексеевна, канд. мед. наук, зав. лаб. серологических исследований и аллергодиагностики отдела лаб. диагностики; e-mail: nakovzn@gmail.com

Еще в начале XX века Г. Селье обратил внимание на тот факт, что адаптивная реакция организма на стрессоры различного генеза во многом единообразна и опубликовал теорию «общего адаптивного синдрома», последняя стадия которого по своей сути аналогична процессу естественного старения и характеризуется изменениями, которые Г. Селье назвал «wear@tear» (изнашивание). На сегодняшний день осуществлено много попыток поиска связи между патогенетическими механизмами реакции адаптации, приводящими к преждевременному старению, и лабораторными показателями. Так, в соответствии с теорией общего адаптивного ответа одна из наиболее значимых ролей в формировании его последствий принадлежит глюкокортикоидам [2, 3]. Однако широкий референсный диапазон вследствие высокой биологической и индивидуальной вариацией глюкокортикоидов, а также зачастую отсутствие корреляции между биохимическими и физиологическими показателями, обусловленное активацией компенсаторных защитных механизмов, составляют определенные трудности при трактовке результатов соответствующих лабораторных исследований и не позволяют использовать определение

концентрации глюкокортикоидов, в частности, кортизола, в качестве лабораторного маркера стресса и стресс-индуцированного преждевременного старения [4-7]. В ходе научного исследования, посвященного изучению состояния здоровья участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (ЛПА), подвергшихся действию комплекса стрессоров (радиационное излучение, острый и хронический эмоциональный стресс), мы смогли выявить взаимосвязи между концентрацией в крови глюкокортикоидов и ускорением процессов старения. В частности, нами было показано, что значительное (до 10 лет) превышение биологического возраста над календарным сопровождалось у участников ЛПА монотонной в течение суток секрецией кортизола, с незначительным ее снижением в вечерние часы. Однако, данные изменения наблюдались на фоне не выходящих за пределы референтных значений дневных показателей секреции гормона, что не позволяет использовать определение концентрации кортизола в крови в качестве скринингового маркера стресса [4, 8].

В настоящее время также активно обсуждается предположение, что изменение гонадотропной функции гипофиза является не менее важным этапом как инволюционных, так и стресс-индуцированных изменений. Выявлено, что у 5-7% мужчин в возрасте 40-49 лет развивается синдром возрастного андрогенного дефицита, при этом такие экзогенные факторы, как курение, нарушение диеты, ограничение физической нагрузки и эмоциональный стресс существенно ускоряют темп его развития, а также сопутствующих ему заболеваний [5, 9, 10]. Известно, что наличие хронических заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь) сопутствуют более низкому (на 10-15% относительно здоровых лиц) уровню тестостерона. Мы также выявили снижение концентрации тестостерона у участников ЛПА по мере ускорения темпов биологического старения [4]. Кроме того, развитию относительного андрогенного дефицита и уменьшению соотношения тестостерон/эстрадиол способствует усиление ароматизации андрогенов в жировой ткани, массовая доля которой увеличивается с возрастом.

Снижение уровня надпочечникового андрогена, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС), также рассматривается в качестве одной из предпосылок развития ассоциированных со старением заболеваний. Установлена взаимосвязь между уровнем ДГЭАС в крови и тяжестью заболеваний сердечнососудистой системы. По данным некоторых авторов риск преждевременного инфаркта у мужчин обратно пропорционален уровню ДГЭАС независимо от других факторов риска. Известно, что ДГЭАС оказывает стресспротективное действие на ЦНС за счет модулирования функции рецепторов нейромедиаторов и тем самым защищает ЦНС от негативных последствий повышения уровня кортизола. Доказано, что клинически негативные эффекты кортизола наиболее часто проявляются именно на фоне истощения резерва анаболических гормонов [7].

Мы также наблюдали значительное снижение уровня ДГЭАС у участников ЛПА, подвергшихся действию целого комплекса стрессовых факторов. При лабораторном обследовании мы наблюдали у них двукратное снижение уровня ДГЭАС относительно контрольной группы. Кроме того в группе участников ЛПА по сравнению с контрольной группой чаще фиксировались жалобы на ту или иную степень мочеполовых, вегетососудистых, нервных и соматических расстройств, что характерно для клинической картины инволюционного гипогонадизма [4]. Тем не менее, при обследовании группы лиц, подвергшихся воздействию менее агрессивного стрессора, мы столкнулись с проблемой низкой клинической информативности результатов исследования уровня ДГЭАС, поскольку уровень ДГЭАС лишь в 7% наблюдений выходил за пределы референтного диапазона. Таким образом, клиническая информативность изолированного исследования уровня ДГЭАС является в настоящее время достаточно ограниченной, что не позволяет активно использовать этот тест на практике для своевременной профилактики стресс-индуцированного преждевременного старения.

В связи с вышесказанным, принимая во внимание представление о кортизоле и ДГЭАС как о наиболее значимых в процессах преждевременного старения гормонах-антагонистах, мы рассчитали их соотношение и выявили, что у участников ЛПА с доказанным стресс-индуцированным ускорением темпов старения величина индекса ДГЭАС/кортизол была более чем в 2 раза ниже, чем в контрольной группе здоровых лиц. На основании данных, полученных в результате динамического наблюдения за состоянием здоровья участников ЛПА с 2005 по 2015 гг., нами было выдвинуто предположение, что индекс ДГЭАС/кортизол может быть использован как доминирующий маркер преждевременного старения у участников ЛПА.

Цель исследования – оценить возможность использования индекса ДГЭАС/кортизол в качестве маркера стресс-индуцированного ускорения темпа биологического старения у лиц, подвергающихся воздействию профессионального стресса.

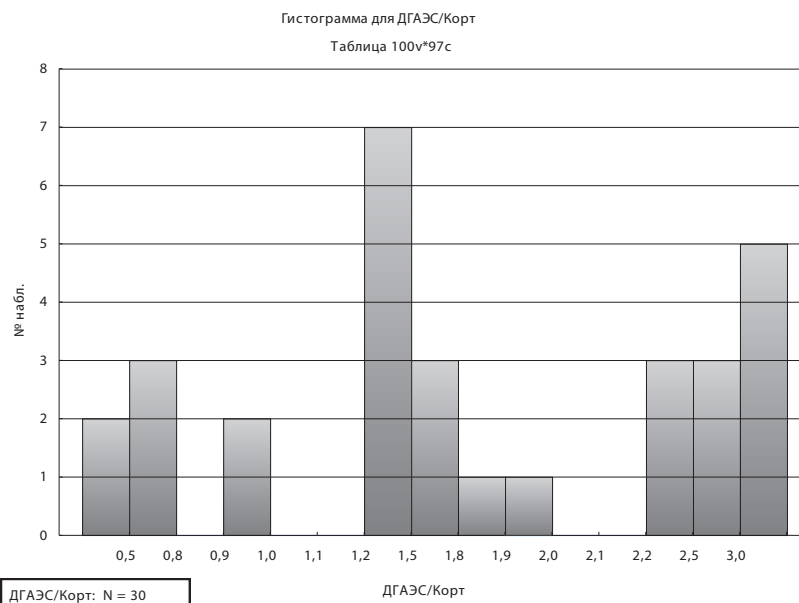
Материал и методы. Материалом служили образцы сыворотки крови 30 мужчин среднего возраста (ВОЗ), сотрудников МЧС, которые проходили плановое амбулаторное или стационарное лечение, либо профилактическое обследование во ВЦЭРМ в 2017 г. и наблюдались специалистами различного клинического профиля. Мужчины имели избыточную массу тела (ИМТ от 25 до 40). К наиболее часто предъявляемым жалобам относились следующие: головная боль и головокружение, усиливающиеся после эмоциональной нагрузки, а также повышенная утомляемость и боли слабой интенсивности различной локализации.

Определение концентрации концентрации дегидроэпиандростерон-сульфата, кортизола, тестостерона общего, эстрадиола выполнены с использованием иммунохемилюминесцентных автоматических анализаторов закрытого типа «ИММУЛАЙТ ХРi» (Siemens, Германия) и «ACCESS-2» (Beckman Coulter, США).

Поскольку в данном исследовании основная роль была нами возложена на использование расчётных параметров, то аналитические характеристики используемых методов исследования приобрели особую значимость. Разнонаправленные смещения результатов измерения показателей при расчете их соотношения могут привести к клинически значимой ошибке. Таким образом, для расчета индекса не могут быть использованы методы, уровень точности которых ниже базового. Уровень точности тестов и расширенная неопределенность результатов оценивались нами в соответствии с национальными стандартами ГОСТ Р 53022-2008 «Требования к качеству клинических лабораторных исследований», ГОСТ Р 54500-2011 «Неопределенность измерений» и актуальной информацией на сайте westgard.com с использованием независимого аттестованного трёхуровневого контрольного материала «Lyphocheck immunoassay Plus», «Bio-Rad» (США), а также по результатам участия в международной программе внешнего контроля качества External Quality Assurance Services (EQAS) «Bio-Rad», США. Уровень точности расчетных индексов (DHEAS/кортизол и эстрадиол/тестостерон) обуславливался уровнями точности составляющих параметров и обеспечивался удовлетворительной стабильностью качества их измерения (от 4 до 6 сигм). Показатели точности результатов, стабильности качества исследований и характеристика систем реагентов указаны в табл. 1.

Обработку результатов проводили при помощи лабораторной информационной системы qLIS «СПАРМ». Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ «Excel-2000» и «Statistica 10.0». Для сравнения полученных данных использовали критерий Краскела-Уоллиса. Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm SD$ (M - средняя арифметическая, SD - среднеквадратичное отклонение, Me - медиана). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Средние значения результатов лабораторных исследований обследованных мужчин находились в референтных пределах (табл. 2). Только у одного из 30 мужчин (3%) уровень кортизола в сыворотке крови был ниже референтного



Распределение обследованных мужчин в зависимости от индекса ДГЭАС/кортизол.

диапазона, и в двух случаях (7%) выявлены патологически низкие значения концентрации ДГЭАС. Тем не менее, сопоставление медианы индекса ДГЭАС/кортизол показало значительное снижение значения этого показателя в общей группе относительно медианы референтного диапазона (МРД).

Оценка распределения величин индекса ДГЭАС/кортизол позволила нам выделить в общей группе три подгруппы (см. рисунок).

При анализе данных историй болезни оказалось, что в первой подгруппе, в которую были включены обследованные с наиболее низким уровнем индекса ДГЭАС/кортизол, частота выявления высоких эмоциональных нагрузок была наиболее высокой и составила 71% против 50% и 36% в группах 2 и 3 соответственно (см. табл. 2). Количество нозологий в выписных эпикризах во всех трех подгруппах также различалось. Наименьший показатель был отмечен в третьей подгруппе, в которой один обследованный был выписан с заключением «Практически здоров». Корреляционный анализ показал наличие средней силы отрицательной связи между количеством нозологий и величиной индекса ДГЭАС/кортизол ($r = -0,6$), что превышало силу связи как с возрастом пациентов, так и с уровнем ДГЭАС.

Таблица 1

Показатели точности результатов, стабильности качества исследований и характеристика систем реагентов

Показатель	Аналитическая чувствительность	Рабочий диапазон	Уровень точности по ГОСТ 53022.1-2008 и westgard.com	Расширенная неопределенность для доверительного 95,5% диапазона, %	Стабильность качества на установленном уровне точности, сигмы
DHEAS	0.08 мкмоль/л	0.41 – 27.00 мкмоль/л	базовый	10	4
Эстрадиол	55 пмоль/л	73 – 7342 пмоль/л	базовый	19	4
Тестостерон	0.5 нмоль/л	0.7 – 55.0 нмоль/л	минимальный	11	5
Кортизол	11 нмоль/л	11 – 1655 нмоль/л	базовый	16	4

Результаты обследования сотрудников МЧС, мужчин группы сравнения и участников ЛПА на ЧАЭС

Показатель	Группа сравнения	ЛПА	p	Сотрудники МЧС				p<0,05 между подгруппами	Референсный диапазон	
				Общая группа	Подгруппы				Границы	Медиана
					1	2	3			
n	19	68		30	7	12	11			
Количество нозологий в диагнозе	-	-	-	5,3±2,7	7,4±1,7	6,1±2,6	3,6±2,5	1 и 2, 2 и 3, 1 и 3	-	-
Возраст, годы	45,2 ± 6,2	48,4 ± 7,2	-	46,0±6,5	52,1±7,3	46,6±5,1	41,5±3,5	1 и 3	-	-
ИМТ, кг/м ²	28,0±3,8	28,5±6,7	-	27,5±3,4	27,8±3,68	27,0±3,5	28,0±3,3	-	< 25	-
Общий тестостерон, нмоль/л	13,6 ± 3,1	11,9 ± 4,1	-	11,4 ± 3,9 Me=11,7 1-й кв.= 8,6 3-й кв.= 14,2	8,6 ± 4,6 Me=8,5	12,1 ± 3,5 Me=13,3	12,6 ± 3,3 Me=12,7	-	7,0-28,0	14,2
Эстрадиол, пмоль/л	90 ± 22	188 ± 74	<0,05	169 ± 47 Me=155 1-й кв.= 144 3-й кв.= 204	183 ± 41 Me=155	176 ± 57 Me=171	152 ± 39 Me=151	-	< 205	109,0
Тестостерон/эстрадиол, %	15,1±7,0	6,3±2,7	<0,05	7,5±4,2 Me=6,7 1-й кв.= 5,0 3-й кв.= 9,0	4,6±2,1 Me=4,3	8,1±5,3 Me=6,7	9,0±3,0 Me=8,5	1 и 3	-	13,0
ДГЭАС-С, мкмоль/л	7,7 ± 4,4	3,5 ± 1,6	<0,05	5,4 ± 3,4 Me=4,5 1-й кв.= 3,2 3-й кв.= 6,5	2,2 ± 0,9 Me=2,4	4,3 ± 1,2 Me=3,8	8,7± 3,3 Me=7,8	1 и 3 2 и 3	2,2-15,2	7,6
Кортизол, нмоль/л	350 ± 166	484 ± 264	-	295 ± 103 Me=276 1-й кв.= 220 3-й кв.= 364	355 ± 77 Me=359	288 ± 100 Me=273	265 ± 111 Me=243	-	138-690	370
ДГЭАС/кортизол, %	2,21 ± 0,15	0,71 ± 0,03	<0,05	2,1 ± 1,9 Me=1,7 1-й кв.= 1,3 3-й кв.= 2,7	0,7 ± 0,3 Me=0,6	1,5 ± 0,3 Me=1,4	3,7 ± 2,4 Me=2,9	1 и 3, 2 и 3	-	2,1

Принимая во внимание единые для всех действующих стрессоров механизмы адаптации, мы сопоставили результаты обследования сотрудников МЧС, группы сравнения (здоровые мужчины) и участников ЛПА, обследованных нами в 2003-2005 гг. и подвергшихся действию целого комплекса повреждающих факторов.

При том, что в 90% случаев результаты определения концентрации ДГЭАС и кортизола у обследованных мужчин не выходили за пределы референтного диапазона, величина индекса ДГЭАС/кортизол в подгруппе 1 была сопоставима с таковой у участников ЛПА. Также сопоставимы и максимально приближены к референтной медиане были значения индекса ДГЭАС/кортизол в группе сравнения и подгруппе 3.

Средний уровень общего тестостерона в подгруппе 1 был на 30% ниже, чем у участников ЛПА. Нами также было выявлено, что средние уровни эстрадиола в подгруппах 1,2,3 и участников ЛПА превышали таковой в группе сравнения почти в два раза и стремились к верхней границе референтного диапазона, в то время как индекс массы тела у всех обследованных был сопоставим. Как было указано выше, повышение ароматизации андрогенов в жировой ткани в эстрогены на фоне снижения секреции тестостерона усугубляет андрогенный дефицит. Нами было отмечено, что среднее

значение отношения тестостерон/эстрадиол в подгруппе 1 было почти в два раза ниже, чем в подгруппах 2 и 3 (см. табл. 2).

Относительные снижение уровня общего тестостерона, а также снижение индекса ДГЭАС/кортизол ранее были нами связаны с ускорением темпа биологического старения участников ЛПА, биологический возраст которых более чем на 10 лет превышал паспортный (определялся у участников ЛПА в 2003 г. по методике Войтенко В.П.). Результаты настоящего исследования показали, что направленность изменений гормонального статуса у сотрудников МЧС, вошедших в подгруппу 1, аналогична таковым, выявленным у участников ЛПА в исследовании 2003-2005 гг., при этом степень аналогичных изменений уровней гормонов не только соизмерима, но и в некоторых случаях превышает таковые у участников ЛПА, несмотря на их сопоставимость по возрасту и ИМТ. Таким образом, можно предположить, что у обследованных, индекс ДГЭАС/кортизол у которых был ниже 1,1, также имеет место ускорение темпов биологического старения. Представленные данные укладываются в теорию общего адаптивного ответа, третья стадия которого, стадия истощения, по своей сути представляет модель преждевременного старения.

Заключение. Представляется крайне перспективным проведение расширенного исследования по изучению индекса ДГЭАС/кортизол в качестве скринингового маркера ускорения темпа биологического старения у лиц, подвергающихся воздействию стресса.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3, 10 REFERENCES)

1. Меерсон З.Ф., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и нагрузкам. М: Медицина; 1993.
2. Филаретов А.А. Адаптация как функция гипофизарно-адrenalовой системы. СПб: Наука; 1994.
4. Алхутова Н.А. Клинико-лабораторные критерии ускорения темпов старения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. *Дисс. канд. биол. наук.* СПб; 2005.
5. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М: Практическая медицина; 2006.
6. Лабазник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С. Старение: Профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо; 2014.
7. Тодоров И.Н., Тодоров Г.И. Стресс, старение и их биохимическая коррекция. М.: Наука; 2003.
8. Алхутова Н.А., Ковязина Н.А., Зыбина Н.Н. Анализ гормональных изменений, влияющих на ускорение темпов старения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС через 18 и 28 лет. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы в чрезвычайных ситуациях.* 2016; 1: 64-70.
9. Калинин С.Ю. Возрастные изменения состояния гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы у мужчин старшей возрастной группы. *Международный эндокринологический журнал.* 2007; 4(10):30-41.

REFERENCES

1. Meyerson Z.F., Pshennikova M.G. Adaptation to stress situations and loads [Adaptatsiya k stressornym situatsiyam i nagruzkam]. Moscow: Meditsina; 1993. (in Russian)
2. Filaretov A.A. Adaptation as a function of the pituitary-adrenal system [Adaptatsiya kak funktsiya gipofizarno-adrenalovoy sistemy]. St.Petersburg: Nauka; 1994. (in Russian)
3. Gust D.A., Wilson M.E., Stocker T. et al. Activity of Hypothalamic-pituitary-adrenal axis is altered by aging and exposure to social stress in female rhesus monkeys. *J. Clin. Endocrin.* 2000; 7: 2556-63.
4. Alkhutova N.A. Clinical and laboratory criteria for accelerated aging of Chernobyl Accident consequences liquidators. Diss. St.Petersburg; 2005. (in Russian)
5. Dedov I.I., Kalinichenko S.Yu. Age-related androgen deficiency in men. [Vozrastnoy androgenny deficit u muzhchin]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2006. (in Russian)
6. Labaznik L.B., Vertkin A.L., Konev Yu.V., Li E.D., Skotnikov A.S. Aging: a Professional medical approach. [Stareniye: Professionalnyy vrachebnyy podhod]. Moscow; 2014. (in Russian)
7. Todorov I.N., Todorov G.I. Stress, aging and their biochemical correction. [Stress, starenie i ih biohimicheskaya korrektsiya]. Moscow: Nauka; 2003. (in Russian)
8. Alkhutova N.A., Kovyazina N.A., Zibina N.A. Analysis of hormonal changes that contribute to accelerated aging of Chernobyl accident consequences liquidators after 18 and 28 years. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy v chrezvychainykh situatsiyakh.* 2016; 1: 64-70. (in Russian)
9. Kalinichenko S.Yu. Age-related changes of the status of the hypothalamic-pituitary-testicular system in men of older age groups. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal.* 2007; 4(10): 30-41. (in Russian)
10. Kunz - Ebrecht SR, Kirschbaum C, Steptoe A. Work stress, socioeconomic status and neuroendocrine activation over the working day. *Soc. Sci. Med.* 2004; 58: 1523-30.

Поступила 23.10.18
Принята к печати 28.02.19