

И.В. Аверьянова, О.О. Алёшина

АНАЛИЗ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА И ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА- СУЛЬФАТА У МУЖЧИН-СЕВЕРЯН: ВЛИЯНИЕ ПОКОЛЕНИЯ ПРОЖИВАНИЯ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.20

УДК: 612.45; 57.017.3

Цель исследования - выявление региональных особенностей, а также оценка изменений среднего уровня кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у мужчин-северян в зависимости от поколения проживания в условиях Севера.

В общую выборку были включены мужчины (средний возраст $40,0 \pm 0,8$ года), постоянно проживающие на территории Магаданской области.

Показано, что сывороточные концентрации кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата, их соотношение, а также кортизол в вечерней порции слюны являются значимыми маркерами, отражающими перестройки эндокринного профиля при возрастании стажа проживания в условиях Севера, что подтверждает общепризнанную роль глюкокортикоидов при адаптации человека к экстремальным факторам, в том числе и климатогеографическим.

Ключевые слова: Север, мужчины среднего возраста, кортизол, ДГЭА-С, поколение проживания

The aim of the study is to identify regional characteristics and to assess changes in the mean level of cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate in male northerners according to the generation living in the North.

The total sample included male residents (average age 40.0 ± 0.8 years) permanently residing in the territory of Magadan region.

The study has resulted in referring serum cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate concentrations, their ratio, as well as cortisol concentrations in the evening saliva tests to significant markers that reflect readjustments in the endocrine picture with increasing length of residence in the North, thus confirming the generally recognized role of glucocorticoids in hormonal support of the body adaptation to extreme factors including climatic environments.

Keywords: North, middle-aged men, cortisol, DHEA-S, the generation of residence

Введение. Вопрос о механизмах долговременной адаптации пришлого населения к суровым условиям Севера продолжает быть актуальным и требует дальнейшего изучения. В настоящее время на территории Магаданской области из числа постоянных жителей, помимо аборигенов, сложились еще достаточно многочисленные популяции из числа европеоидов: мигранты и уроженцы различных поколений [1]. В процессе наших многолетних физиологических исследований было установлено, что европеоиды из числа мигрантов и уроженцев имеют как свои особенности, так и много общего в адаптационных перестройках функциональных систем. Показано, что у юношей-европеоидов из числа мигрантов и укорененных уроженцев 1-го-3-го поколений постоянных жителей Магаданской области были выявлены основные составляющие стратегии адаптационных перестроек в зависимости от принадлежности

к конкретному поколению, проявляющиеся оптимизацией анализируемых систем: увеличением вклада парасимпатической составляющей, снижением гипертензивной направленности в работе сердечно-сосудистой системы, уменьшением общих энергетических затрат, снижением атерогенности липидного профиля, что в целом отражает эффективность адаптационных перестроек к действию экстремальных природно-климатических факторов окружающей среды в ряду от представителей 0-го поколения к обследуемым из числа 2-го и 3-го поколений [1].

Известно, что успешность адаптации организма к экстремальным климатогеографическим условиям определяется состоянием адаптивных механизмов, основу которых составляет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГН). Структура адаптивных нейrogормональных и эндокринных реакций является достаточно пластичной и подвержена изменениям в зависимости от длительности проживания в северных регионах [7, 26]. Кортизол и дегидроэпиандростерон (ДГЭА) считаются ценными маркерами оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники [19], при этом кортизол считается главным

биомаркером её активности [14], функционал которого направлен на обеспечение физиологического гомеостаза и процессов адаптации к стрессовым ситуациям, однако поддержание их высокого уровня является энергетически неэффективным и препятствует другим физиологическим процессам [32, 29]. Измерение концентрации кортизола может предоставить важную информацию о способности человека приспосабливаться к различным требованиям окружающей среды [17], так как его концентрация подвержена изменениям как под воздействием психологических, так и физиологических факторов стресса [28]. Для сохранения энергетического баланса при воздействии гормонов ГГН-оси действуют различные механизмы адаптации их уровней к условиям окружающей среды в разных временных масштабах, т.е. на протяжении поколений, между родителями и их потомством и в течение жизни отдельного человека [21]. Было показано, что ДГЭА, в основном присутствующий в виде сульфатированного эфира (ДГЭА-С), обладает антиглюкокортикоидным эффектом *in vitro* и может защищать от побочных эффектов повышенного уровня циркулирующего кортизола [19].

Учитывая широкий спектр физиологических эффектов вышепредставленных гормонов, а также концепцию об оптимизационных перестройках основных физиологических систем с увеличения срока проживания в условиях Севера, **целью** данной работы явился анализ саливарного и сывороточного кортизола, оценка уровня ДГЭА-С в крови, а также соотношения ДГЭА-С/кортизол в популяции жителей-северян мужского пола в зависимости от принадлежности к конкретному поколению.

Материалы и методы исследования. В ходе реализации программы научного мониторинга жителей-северян «Арктика. Человек. Адаптация» на базе НИЦ «Арктика» ДВО РАН (г. Магадан) была проведена оценка основных показателей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у мужчин-северян с различным стажем проживания в условиях Севера, являющихся постоянными жителями Магаданской области.

В общую выборку вошли 70 мужчин (средний возраст $40,0 \pm 0,8$ года), характеризующихся следующими антропометрическими показателями: длина тела – $180,7 \pm 0,9$ см, масса тела $87,5 \pm 2,1$ кг, индекс массы тела – $26,8 \pm 0,6$ кг/м². Анализируемая выборка была разделена на подгруппы с учетом поколения проживания в условиях Севера (0-е поколение (n=15), 1-е поколение (n=35), 2-3-е поколение (n=20)).

У испытуемых проводили взятие венозной крови вакуумной системой в лаборатории ООО «Юнилаб-Хабаровск». Двукратно (утренняя и вечерняя порции) в слюне (нг/мл) был оценен кортизол методом ИФА на анализаторе (ридер) иммуноферментных реакций «Multiscan FS». ДГЭА-С (мкг/дл) и кортизол в сыворотке крови (нмоль/л) определяли методом ИХА с использованием автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора

Mindray CL 6000i. Из полученных данных был произведен расчет индекса ДГЭА-С (мкмоль/л)/ кортизол (нмоль/л) [6], интерпретация численных величин которого отражает различные стадии адаптации (< 1,1 – адаптационные резервы истощены; от 1,1 до 2,1 – адаптационные резервы расходятся; > 2,1 – адаптационные резервы сохранены).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения РАН (закключение № 002/021 от 26.11.2021 г.). Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации (2013). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Критерием включения в исследование являлось отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения и жалоб на состояние здоровья. Все лица, входящие в выборку, были постоянными жителями Магаданской области и характеризовались сопоставимыми условиями жизни, в том числе одинаковым режимом двигательной активности. У исследуемых контролировались утренние активность, потребление кофеина, курение – факторы, которые могут влиять на утренние уровни кортизола и ДГЭА-С; взятие крови проводилось натощак до 10 ч утра. Испытуемых инструктировали воздерживаться от необычной физической активности или стресса в течение 24 ч до взятия крови. Образцы утреннего слювенного кортизола отбирались исследуемыми сразу после пробуждения, вечернего – перед отходом ко сну, самостоятельно, согласно инструкции. Уровни гормонов во всех образцах измеряли одновременно, чтобы избежать вариабельности между анализами.

Статистическая обработка данных проведена с помощью стандартного пакета статистических программ StatSoft Statistica 7.0. Проверка на

нормальность распределения измененных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро-Уилка. Результаты параметрических методов обработки представлены в виде среднего значения (M) и ошибки средней арифметической ($\pm m$). При множественном сравнении был использован параметрический однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для выявления статистически значимых различий между конкретными группами – апостериорный анализ с помощью теста для множественных сравнений Scheffe. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Уровни кортизола и ДГЭА-С в сыворотке крови, а также их соотношение в зависимости от поколения проживания в условиях Севера представлены в табл. 1. Полученные данные свидетельствуют о возрастании уровня сывороточного кортизола в ряду от 0-го к представителям 2-го-3-го поколений, при этом следует указать, что средняя величина данных показателей в каждой анализируемой группе значительно превышала верхний нормативный предел, характерный для жителей Севера без патологических нарушений (314 нмоль/л) [10]. Оценка уровня ДГЭА-С выявила наличие оптимальной концентрации данного показателя с его значимым возрастанием по мере увеличения поколения проживания на Севере. Аналогичная тенденция выявлена и по соотношению ДГЭА-С/кортизол. При этом исходя из критериев классификации, для мужчин 0-го поколения была характерна стадия истощения адаптационных резервов, тогда как для представителей 1-го-3-го поколений – сохранение адаптационных резервов.

Анализ уровня кортизола в слюне (табл. 2) позволил отметить разнонаправленные тенденции изменения его концентрации в различные временные

Таблица 1

Концентрация сывороточного кортизола, ДГЭА-С и соотношения ДГЭА-С/кортизол в зависимости от поколения проживания на Севере

Анализируемый показатель	Поколение			Уровень значимости различий, p		
	0	1	2-3	0-1	1-(2-3)	0-(2-3)
Кортизол, нмоль/л	$383,6 \pm 28,0$	$397,7 \pm 15,3$	$450,8 \pm 23,9$	p=0,47	p=0,04	p<0,001
ДГЭА-С, мкг/дл	$275,2 \pm 21,9$	$370 \pm 20,4$	$419,0 \pm 23,3$	p<0,001	p=0,06	p<0,001
ДГЭА-С мкмоль/л	$7,47 \pm 0,59$	$10,04 \pm 0,55$	$11,37 \pm 0,63$	p<0,001	p=0,06	p<0,001
ДГЭА-С, мкмоль/л /Кортизол, нмоль/л	$1,80 \pm 0,11$	$2,37 \pm 0,14$	$2,59 \pm 0,18$	p<0,001	p=0,17	p<0,001

интервалы в течение суток. Так, если содержание слюиварного кортизола в утренней порции слюны с увеличением стажа проживания на Севере сохраняется на неизменном уровне, где средние величины значительно превышают верхний референсный порог для данного показателя, то уровень кортизола в вечерней порции слюны значимо снижался в ряду от представителей 0-го ко 2-му и 3-му поколениям с приближением к нормативному диапазону. Стоит отметить, что суточные колебания уровня кортизола в слюне в зависимости от поколения проживания в условиях Севера свидетельствуют о сохранении суточной биоритмологии.

В нашем исследовании отмечены высокие значения уровня кортизола в крови жителей-северян с возрастанием средних величин в ряду от 0-го к представителям 2-3-го поколений, свидетельствующие о проявлении гиперкортизолемии, которая была зафиксирована и в более ранних работах, у жителей северных территорий [2, 5, 8, 9.]. Считается, что подобная усиленная активация гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при проживании на Севере является неотъемлемой частью адаптивных перестроек к неблагоприятным северным условиям, направленной на поддержание показателей основного обмена для компенсации холодового фактора [9]. В ранее проведенных исследованиях (90-е гг. XX столетия) по оценке гормонального статуса человека, проживающего в условиях Севера (Магаданская область) [5], авторы также отмечали, что для приезжих жителей северных регионов были характерны повышенные концентрации кортизола в крови с его значительными колебаниями в течение первых 15 лет жизни в суровых условиях, при этом значимых отличий между мигрантами и уроженцами Севера выявлено не было.

Следует отметить, что полученные в нашем исследовании результаты кортизолемии были значимо ниже относительно полученных ранее данных [5]: так, средние значения сывороточного кортизола у приезжих магаданцев с различным сроком проживания на Севере (до 3 лет, от 3 до 10 лет и более 10 лет) варьировали от $489,9 \pm 18,8$ до $604,8 \pm 25,0$ нмоль/л, что на значимую величину было выше, чем у современных жителей-мигрантов – представителей 0-го поколения. Аналогичные различия отмечались и относительно уроженцев прошлого

Концентрация слюиварного кортизола в зависимости от поколения проживания в условиях Севера

	Поколение			Уровень значимости различий, p		
	0	1	2-3	0-1	1-2	0-(2-3)
Утро	$42,9 \pm 3,1$	$44,0 \pm 2,6$	$41,0 \pm 4,1$	$p=0,39$	$p=0,27$	$p=0,57$
Вечер	$11,8 \pm 1,2$	$10,4 \pm 1,3$	$8,3 \pm 0,9$	$p=0,21$	$p=0,09$	$p<0,01$

столетия в сравнении с современными представителями 1-го поколения. Стоит отметить, что у современных жителей Магаданской области значения более высокие значения уровня кортизола в крови были зафиксированы только у представителей 2-го и 3-го поколений, тогда как мужчины 0-го и 1-го поколений имели сопоставимые средние значения данного показателя, что не противоречит результатам, полученным ранее. Учитывая, что рядом авторов кортизолу приписывается роль в сохранении энергетических ресурсов и обеспечении адекватных долгосрочных реакций на раздражители различной этиологии [32], возрастание его концентрации в зависимости от поколения проживания в условиях Севера можно рассматривать как нормальную реакцию на острый стрессор, направленную на поддержание функций выживания [23, 32].

Также впервые на территории Магаданской области были получены результаты уровня кортизола в слюне у мужчин как предиктора напряжения функциональных резервов, а также оценена его суточная биоритмология, что необходимо для получения информации о дисбалансе хронобиологических ритмов ввиду особенной светопериодики нашего региона. Кортизол долгое время использовался в качестве маркера активности системы стресса, часто предполагая, что уровни кортизола (слюны) количественно определяют воздействие «биологического стресса» [20]. Однако отслеживание суточных кривых кортизола – пиковых значений через 30 мин после пробуждения и снижающихся величин до ночного минимума – явно имеет большую ценность, чем одноточечные уровни, что необходимо для выявления характерных аспектов функции ГГН [15].

В настоящее время суточное снижение уровня кортизола к вечернему времени рассматривается в качестве достаточно информативного биомаркера торможения обратной связи в оси

ГГН, вызванной кортизолом, тогда как уровень кортизола при пробуждении отражает чувствительность рецепторов надпочечников и их реактивность на воздействие аденокортикотропного гормона (АКТГ) [20]. Полученные нами данные указывают (табл. 2) на достаточно высокие средние величины концентрации кортизола в утренней порции слюны у обследуемых всех групп, не претерпевающие изменения по мере увеличения поколения проживания в условиях Севера, что является отражением возрастания чувствительности рецепторов надпочечников.

Циркадные колебания кортизола, обычно измеряемые как разница между уровнем кортизола при пробуждении и перед сном, а также реактивность кортизола на стрессовые факторы связаны с состоянием здоровья [11], при этом указывается, что меньшая разница концентраций утреннего и вечернего кортизола связана с ухудшением физического, а также психического здоровья [18]. Самые низкие значения разницы величин утренних и вечерних проб кортизола были отмечены в группе мужчин 0-го поколения.

В целом полученные результаты сравнительного анализа слюиварного кортизола в утренней и вечерней порциях слюны свидетельствуют, что циркадный ритм в каждой анализируемой группе (0-е, 1-е и представители 2-го и 3-го поколений) сохранен, несмотря на гиперсекрецию кортизола в утренней порции слюны, при этом наименьшие величины кортизола в вечерней пробе были характерны мужчинам 2-го и 3-го поколения, что свидетельствует об оптимизации чувствительности к ингибированию обратной связи оси ГГН у мужчин, характеризующихся наиболее продолжительным стажем проживания в северных условиях. Известно, что функциональная активность оси ГГН направлена на облегчение адаптации поведения с течением времени, используя прошлый опыт для подготовки к ожидаемым будущим вызовам путем

Таблица 2

изменения системных «контрольных точек», сдвига регуляторного контроля и программирования поведенческих склонностей [25], сохраняя гормональные уровни в безопасных пределах за счет подавления обратной связи [24, 31], что согласуется с результатами вечерней пробы кортизола у обследуемых мужчин 2-го и 3-го поколения.

Считается, что универсальным механизмом адаптации является переключение стероидогенеза в надпочечниках с продукции глюкокортикоидов на секрецию андрогенов, в частности ДГЭА-С [4], обеспечивающее таким образом функциональное равновесие катаболического и анаболического векторов обмена и характеризующее стадии адаптивного ответа [3]. Антистрессовые механизмы ДГЭА-С включают в себя изменения в метаболизме кортизола до его неактивного метаболита кортизона, результирующее соотношение которых перераспределяет энергию и восстанавливает гомеостаз [22]. В данной работе зафиксировано увеличение секреции ДГЭА-С в ряду от 0-го ко 2-му и 3-му поколениям, что, вероятно, является ответной реакцией на возрастание концентрации уровня кортизола в крови в зависимости от поколения проживания на Севере.

ДГЭА-С и кортизол оказывают различное и часто антагонистическое действие друг на друга [13], так как два данных гормона совместно регулируют друг друга и их совместное повышение или дисбаланс определяют суммарное воздействие на ткани, поэтому необходимо учитывать соотношение обоих стероидов в дополнение к их абсолютным концентрациям [27]. Необходимость рассмотрения соотношения ДГЭА-С/кортизол также иллюстрируется концепцией «анаболического баланса», которая учитывает соотношение анаболических и катаболических гормонов и может указывать на предрасположенность к заболеваниям, связанным со стрессом и старением [13]. В настоящее время соотношение сульфатированного метаболита ДГЭА и кортизола используется как показатель катаболического / анаболического баланса [33], при этом высокие величины ДГЭА-С/кортизол указывают на оптимальный анаболический баланс, тогда как низкие его значения ассоциированы с хроническим стрессом, ухудшением состояния здоровья [33], со смертностью [16], деменцией [12], метаболическим синдромом [16] и снижением иммунитета после физического стресса [30].

Необходимо отметить, что соотношение «кортизол – ДГЭА» рассматривается как ключевой маркер устойчивости человека к стрессу, ведь для адекватной защиты от стресса ДГЭА, который характеризуется протективным эффектом по отношению к центральной нервной системе, всегда должен преобладать над кортизолом, который деструктивно влияет на гипоталамус [22]. Расчет и интерпретация индекса ДГЭА-С/кортизол у групп мужчин, различающихся по срокам проживания в условиях Севера, на основании результатов определения концентрации в сыворотке крови двух гормонов-антагонистов, позволили выявить, что 0-е поколение характеризуется напряжением системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники и значением данного индекса, свидетельствующим о расходовании адаптивных резервов, тогда как в 1-м-3-м поколениях отмечена оптимизация данной системы с сохранением адаптационных резервов.

Заключение. Полученные в нашем исследовании результаты позволили установить, что сывороточные концентрации кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата, их соотношение, а также кортизол в вечерней порции слюны являются значимыми маркерами, отражающими перестройки эндокринного профиля при возрастании стажа проживания в условиях Севера, что подтверждает общепризнанную роль глюкокортикоидов при адаптации человека к экстремальным факторам, в том числе и климатогеографическим. В качестве одного из основных выводов можно констатировать наличие выраженной тенденции активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у мужчин-северян, проявляющейся в виде гиперкортизолемии, высоких средних величинах ДГЭА-С и соотношения ДГЭА-С/кортизол, возрастающих по мере увеличения поколения проживания. Полученные данные указывают, что исходя из цифровых величин соотношения ДГЭА-С/кортизол для мужчин 0-го поколения была характерна стадия истощения адаптационных резервов, тогда как для представителей 1-го, 2-го и 3-го поколений – сохранение адаптационных резервов. Полученные данные свидетельствуют, что в процессе адаптации к хронически действующим возмущающим факторам Севера наряду с катаболическими реакциями за счет гиперпродукции кортизола, интенсивность которых при длительных периодах адаптации возрастает, одновре-

менно происходит включение мощных восстановительных анаболических процессов, в которых ДГЭА-С в популяции мужчин-северян играет важную роль, при этом для полного понимания данного явления требуется проведение дополнительных исследований.

Следует отметить, что возрастание соотношения ДГЭА-С/кортизол в ряду от представителей 0-го поколения к жителям с наиболее продолжительным стажем проживания в условиях Севера согласуется с ранее выявленными оптимизационными перестройками функционального состояния физиологических систем по мере увеличения поколения проживания, что позволяет рассматривать показатель ДГЭА-С/кортизол в качестве нового критерия степени адаптированности.

Впервые проведенный анализ концентраций слюнного кортизола в утренней и вечерней порциях слюны у жителей-северян свидетельствует, что несмотря на гиперсекрецию кортизола в утренней порции слюны, циркадный ритм в каждой анализируемой группе был сохранен на фоне значимого снижения кортизола в вечерней пробе лишь у мужчин 2-го и 3-го поколения. По-видимому, полученные результаты являются отражением выраженной чувствительности рецепторов надпочечников во всей популяции и оптимизационных перестройках чувствительности к ингибированию обратной связи оси ГГН у мужчин, характеризующихся наиболее продолжительным стажем проживания в северных условиях.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что адаптационные перестройки к условиям проживания на Севере и с учетом длительности их периодов формируются с участием активации системы гипофиз-кора надпочечников и имеют свои особенности в зависимости от поколения проживания в суровых климатогеографических условиях.

Необходимо отметить, что при прочих равных условиях весьма информативным, на наш взгляд, оказался анализ показателя ДГЭА-С/кортизол, величина которого может служить определенным показателем вариантов адаптационных перестроек жителей-северян при различной продолжительности проживания в экстремальных климато-природных условиях Севера и в целом служить маркером степени адаптированности, а также высокоинформативным критерием отбора для работы в экстремальных условиях жизнедеятельности в приарктических регионах.

Литература

1. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Стратегия адаптивных перестроек функциональных систем укоренённых европеоидов – уроженцев различных поколений Северо-Востока России // *Экология человека*. 2023. 30(4). С. 259-273. doi: 10.17816/humeco321856.
2. Averyanova IV, Maksimov AL Adaptation of functional systems in different generations of Caucasians in the North-East of Russia. *Human Ecology*. 2023. 30(4). P. 259-273.
3. Волкова Н.И., Бичкаева Ф.А. Анализ содержания кортизола и глюкозы в сыворотке крови у жителей арктического и приарктического регионов Севера зрелого возраста // *Глобальные проблемы Арктики и Антарктики: сб. науч. мат.-лов Всероссийской конф. с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения акад. Николая Павловича Лавёрова*. Ответс. редакторы: А.О. Глико, А.А. Барях, К.В. Лобанов, И.Н. Болотов. 2020. С. 956-961.
4. Volkova NI, Bichkaeva FA. Analysis of the blood serum content of adult Arctic and Arctic North // In the collection: *Global Problems of the Arctic and Antarctic. Collection of scientific materials of All-Russia conference with international participation, dedicated to the 90th anniversary of academician Nikolay Pavlovich Laverov*. Responsible editors: A.O. Gliko, A.A. Barah, K.V. Lobanov, I.N. Bolotov. 2020. P. 956-961.
5. Гончаров Н.П., Кацья Г.В. Дегидроэпандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор) // *Андрология и генитальная хирургия*. 2015. 16(1). С. 13-22. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-1-13-22>.
6. Goncharov NP, Katsiya GV Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review) // *Andrology and Genital Surgery*. 2015. 16(1). P. 13-22.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии): Патофизиология. В 3 т. Изд. 4-е. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2008.
8. Zaichik ASH, Churilov LP. General pathophysiology (with the basics of immunopathology): *Pathophysiology*. In 3 volumes. Ed. 4th. SPb: JeL-BI-SPb. 2008.
9. Максимов А.Л., Бартош Т.П. Инварианты нормы гормонального статуса человека на Северо-Востоке России: научн.-практ. Рекомендации. Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 1995. 29 с.
10. Maksimov AL, Bartosh TP. Variations of the norm of human hormonal status in the North-East of Russia: scientific –practical recommendations. *Magadan: NESCFER RAS*, 1995. 29 p.
11. Assessment of adaptive reserves of the body of men: theoretical basis, technology: methodological. A.M. Nikiforova MES Russia. / Aleksanin S.S., [et al.] /SPB.: CPI «Izmaylovsky», 2022. 19 p.
12. Пирогов А. Б. Нейроэндокринная организация адаптации жителей Северо-Востока России // *Бюл. физ. и пат. дых.* 1998. 1. С. 14-27.
13. Pirogov A.B. Neuroendocrine structure of adaptation of the Russian north-eastern population // *Bulletin of physiology and respiratory pathology*. 1998. 1. P. 14-27.
14. Содержание инсулина, С-пептида и кортизола в динамике теста толерантности к глюкозе у коренных и пришлых жителей Крайнего Севера / Догадин С.А. [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. 1997. 43(2). С. 7-10.
15. Levels of insulin, C-peptide, and hydrocortisone in the course of glucose tolerance test in indigenous population of the Extreme North and in newcomers/ Dogadin SA [et al] // *Problems of Endocrinology*. 1997. 43(2). P. 7-10
16. Хаснулин В.И. Особенности психоэмоционального стресса у жителей регионов севера и Сибири с дискомфортным климатом при высоком и низком содержании гормонов стресса в крови // *Мир науки, культуры, образования*. 2012. 5(36). С. 32-35.
17. Khasnulin VI. Features of emotional stress in the residents of the north and siberian regions with discomfortable climate at high or low content of hormones in the blood // *World of science, culture and education*. 2012. 5(36). P. 32-35
18. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // *Экология человека*. 2012. 1. С. 3-11.
19. Khasnulin VI, Khasnulin PV. Modern concepts of the mechanisms forming northern stress in humans in high latitudes // *Human ecology*. 2012. 1. P. 3-11
20. Adam EK, Kumari M Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research // *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:1423-1436. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.06.011
21. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates / Ferrari E [et al] // *Eur J Endocrinol*. 2001;144(4):319-329. DOI:10.1530/eje.0.1440319
22. Aldwin CM, Park CL, Spiro A Handbook of Health Psychology and Aging, Guilford Publications, Inc, New York. 2007. P. 119-141 DOI:10.1348/000712607X246
23. Awakening responses and diurnal fluctuations of salivary cortisol, DHEA-S and α -amylase in healthy male subjects / Ghiciuc CM [et al] // *Neuroendocrinol Lett*. 2011;32(4): 475-480.
24. Clow Assessment of the cortisol awakening response: expert consensus guidelines / Stalder T [et al] // *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:144-432. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.010
25. Cortisol, DHEA sulphate, their ratio, and all-cause and cause-specific mortality in the Vietnam Experience Study / Phillips AC [et al] // *Eur J Endocrinol*. 2010; 163(2): 285-292. DOI: 10.1530/EJE-10-0299
26. de Bruijn R, Romero LM The role of glucocorticoids in the vertebrate response to weather // *General and Comparative Endocrinology*. 2018;269:11-32, <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.07.007>.
27. Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: a systematic review and meta-analysis / Adam EK [et al] // *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:25-41. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.018
28. Diurnal patterns and associations among salivary cortisol, DHEA and α -amylase in older adults / Wilcox RR [et al] // *Physiology & Behavior*. 2014;129:11-16, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.02.012>.
29. Do diurnal salivary cortisol curves carry meaningful information about the regulatory biology of the HPA axis in healthy humans? / Abelson JL, [et al] // *Psychoneuroendocrinology*. 2023. 150. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106031>.
30. Homberger B, Jenni-Eiermann S, Jenni L Distinct responses of baseline and stress-induced corticosterone levels to genetic and environmental factors // *General and Comparative Endocrinology*. 2015;210: 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.09.020>.
31. Kamin HS, Kertes DA Cortisol and DHEA in development and psychopathology // *Horm. Behav*. 2017;89: 69-85. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.018.
32. King SL, Hegadoren KM Stress hormones: how do they measure up? // *Biol Res Nurs* 2002;4: 92-103.
33. McEwen BS Protective and damaging effects of stress mediators // *N. Engl. J. Med*, 1998;338: 171-179. DOI:10.1056/NEJM199801153380307
34. McEwen BS, Akil H Revisiting the stress concept: implications for affective disorders // *J. Neurosci*. 2020;40: 12-21. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019
35. Møller N, Jørgensen JOL Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects // *Endocr Rev*. 2009;30:152-177. DOI:10.1210/er.2008-0027
36. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) / Maninger N [et al] // *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2009;30(1):65-91. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.11.002>.
37. Obayashi K Salivary mental stress proteins // *Clin Chim Acta*. 2013;425:196-201. doi: 10.1016/j.cca.2013.07.028
38. Oyola MG, Handa RJ Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity // *The International Journal on the Biology of Stress*. 2017;20:1-19. DOI:10.1080/10253890.2017.1369523
39. Raised cortisol:DHEAS ratios in the elderly after injury: potential impact upon neutrophil function and immunity. / Butcher SK [et al] // *Aging Cell*. 2005;4(6):319-324. DOI:10.1111/j.1474-9726.2005.00178.x
40. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response / Herman JP [et al] // *Compr. Physiol*. 2016;6:603-621. DOI:10.1002/cphy.c150015
41. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU How do glucocorticoids influence stress-responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions// *Endocrinol. Rev*. 2000;21: 55-89. DOI:10.1210/edrv.21.1.0389
42. Wolkowitz OM, Epel ES, Reus VI Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications // *World J. Biol. Psychiatry*. 2001;2:115-143, 10.3109/15622970109026799