

УДК 612.821 612. 453.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ СВОБОДНОГО КОРТИЗОЛА В СЛЮНЕ И МОЩНОСТИ РИТМОВ ЭЭГ В СОСТОЯНИИ СПОКОЙНОГО БОДРСТВОВАНИЯ

Куличенко А. М.¹, Аликина М. А.¹, Гордиенко А. И.², Химич Н. В.², Павленко В. Б.¹

¹Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

*²Медицинская академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: alexander.kulichenko@gmail.com*

У 33 испытуемых обоого пола в возрасте от 12 до 35 лет ($21,55 \pm 4,05$) исследовали особенности спектральной плотности мощности (СПМ) электроэнцефалограммы (ЭЭГ), содержания кортизола в слюне и показателей текущего психофизиологического состояния. Концентрацию свободного кортизола в слюне определяли методом иммуноферментного анализа; забор образцов в течение суток проводили три раза: в 7:00, в 13:00 и в 23:00. Для оценки текущего психофизиологического состояния (тревожность, психическое утомление, психическое напряжение, эмоциональный стресс, сумма аутогенного отклонения, нестабильность регуляции, вегетативный коэффициент, показатель работоспособности) применяли методику цветовой психодиагностики «Попарные сравнения». Во время эксперимента четырехкратно проводилась запись ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах. Показано, что суммарное отклонение, нестабильность регуляции и показатель работоспособности отрицательно коррелируют с уровнем кортизола в слюне, собранной в 7:00. Изучены особенности взаимосвязей содержания свободного кортизола в слюне с СПМ ритмов ЭЭГ. Выявлено, что структура наблюдаемых взаимосвязей зависит от времени сбора биологического материала. Наибольшее число статистически значимых взаимосвязей со значениями содержания свободного кортизола в слюне, собранной непосредственно перед началом регистрации ЭЭГ-активности, обнаруживает СПМ альфа-ритма. Наиболее тесные корреляции проявились в задне-темпоральных отведениях обоих полушарий. Таким образом, коррелятом уровня стресса можно считать низкую СПМ альфа-ритма ЭЭГ.

Ключевые слова: кортизол, спектральная плотность мощности ЭЭГ, психофизиологическое состояние, спокойное бодрствование при закрытых глазах.

ВВЕДЕНИЕ

Стресс был признан одним из основных факторов, способствующих хроническим расстройствам и потерям производительности труда. С длительным воздействием стресса был связан целый ряд проблем со здоровьем, таких как болезни сердца, ожирение, сахарный диабет, инсульт и депрессия [1–5]. Поэтому оценка стресса на ранней стадии важна с целью предотвращения ухудшения здоровья. Актуальность данной проблемы подчеркивается и тем, что эмоциональные и физические нагрузки участвуют в создании повседневного фона социальной деятельности человека.

Психофизиологическая концепция стресса, в которой описан «неспецифический ответ организма на любое предъявление ему требования», была введена в 1936 году Г. Селье [6]. Стрессор, вызывая неспецифическую адаптационную реакцию организма, влияет на его гомеостаз (то есть изменяет константы внутренней среды). Чтобы противостоять стрессу (то есть восстановить гомеостаз), во время «каскада реакций на стресс» гипоталамус активирует симпатическую нервную систему и эндокринные органы, основные функциональные связи которых представлены в виде двух осей: симпато-адреналомедуллярной (САМ, также называемой норадренергической схемой) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН-системой) [7–9].

САМ-система инициирует выброс надпочечниками адреналина и норадреналина, которые обеспечивают немедленный ответ («бейся или беги»), включая увеличение частоты сердечных сокращений и проводимости кожи, что связано с подготовкой к сильному мышечному действию [8]. Это действие наступает быстро, обеспечивая немедленный ответ («бейся или беги»), но и быстро прекращается.

ГГН-система инициирует выброс каскада гормонов, действие которых наступает медленнее, но оно может быть достаточно продолжительным. При этом гипоталамус выделяет кортиколиберин, вызывающий секрецию гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ). Под влиянием последнего в коре надпочечников стимулируется секреция «гормона стресса» – кортизола. Концентрацию гормона кортизола в сыворотке крови или в слюне рассматривают как объективный индикатор уровня стресса. Кортизол, с одной стороны, увеличивает энергообмен в тканях, обеспечивая возросшие требования организма, с другой – угнетает секрецию кортиколиберина и АКТГ гормона, снижая интенсивность стрессовой реакции, защищая организм от перегрузки. Механизм такого влияния включает тормозящее воздействие кортизола через специфические рецепторы на активность нейронных сетей ключевых структур центральной нервной системы, включая гиппокамп и гипоталамус [10, 11]. В результате больше энергии предоставляется органам, которые в ней больше всего нуждаются (мозг и сердце), в то время как «ненужные» для немедленного выживания органы (репродуктивная, иммунная и пищеварительная системы) ингибируются. Этот каскад стрессовых реакций заканчивается при восстановлении гомеостаза. Таким образом, связи между секрецией кортизола и активностью центральной нервной системы носят двусторонний характер.

Стресс может быть измерен и оценен на основе перцептивных, поведенческих и физиологических ответов. Психологи и психотерапевты традиционно оценивают стресс с помощью опросников [12]. Однако подобная оценка является субъективным методом, подверженным различным искажениям [13]. Более объективной являются оценка уровня стресса с помощью определения концентрации кортизола [14, 15] и альфа-амилазы в слюне [16, 17].

Свободный кортизол, считающийся активной фракцией, составляет всего 1–2 %. В отсутствие значимого количества кортизолсвязывающих белков в слюне кортизол, находящийся в слюне, считается свободным. Его уровень подчиняется

суточному ритму, достигая максимального значения утром, а минимального – ночью.

К альтернативными мерам оценки уровня стресса с более коротким временем ответа относятся биосигналы, включая частоту сердечных сокращений, артериальное давление и проводимость кожи [18–22]. Прямые измерения кортикальной реакции на стресс могут быть получены неинвазивно с помощью современных методов нейровизуализации. Регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ) является одним из наиболее часто используемых и доступных методов нейровизуализации для изучения функций и состояний мозга. ЭЭГ отражает флуктуации электрических полей суммарной активности нейронов при миллисекундном разрешении [23, 24]. Для оценки эмоциональных состояний сигналы ЭЭГ оцениваются в нескольких отдельных полосах частот, включая дельта-, тета-, альфа- и бета-ритм. Считается, что альфа- и бета-частоты связаны с отрицательным настроением, стрессом и депрессией [25–28]. Следует выделить более детальные сообщения Маршалла и Лопес-Дюрана об отрицательной корреляции между ритмами ЭЭГ и стрессовыми событиями в префронтальной коре, где альфа-ритм снижается в результате стресса [29, 30]. Чой и соавторы обнаружили позитивную корреляцию между стрессом и ритмами мощности ЭЭГ в височных отведениях [31]. С другой стороны, мощность тета-ритма во фронтальной области была связана с трудностью задачи (тета-ритм уменьшается с увеличением сложности задачи) [32]. Несколько исследований показали, что ЭЭГ-сигналы могут быть использованы для классификации психического напряжения в состоянии покоя [33–37].

Один из самых заметных коррелятов тревоги, вызванный психосоциальным стрессом, отражается в альфа-полосе и, в частности, в асимметрии ЭЭГ. Tops et al. (2006 г.) показали, что введение кортизола, имитирующее стрессовую ситуацию, приводит к глобальному снижению активности коры (за исключением левой фронтальной области коры, в которой активность увеличивается) [38]. Однако другие исследования [39, 40] показали, что стресс связан с более высокой активностью в правом полушарии и что активация правого полушария коррелировала с негативным воздействием. Для Crost et al. (2008 г.), объяснение этих противоречивых результатов состоит в том, что связь между ЭЭГ-асимметрией и характеристиками личности, такими как тревожность, может наблюдаться только в соответствующих ситуациях с участием интересующих личностей [41].

Наиболее часто изучаемым из всех состояний человека является состояние спокойного бодрствования или относительного покоя. Это определяется относительной простотой изучения данного состояния как в условиях лабораторного эксперимента, так и в клинике. Для его формирования, как правило, не требуется создавать некие специфические условия – достаточной является адаптация испытуемых (обследуемых) к естественным условиям ЭЭГ-обследования. ЭЭГ-характеристики спокойного бодрствования определяются как индивидуальными особенностями каждого человека, так и состоянием зрительного анализатора. Вследствие этого следует выделять состояние покоя с закрытыми и

открытыми глазами. Доминирующей в электрограммах спокойного бодрствования с закрытыми глазами более чем 85 % людей является альфа-активность.

Однако интерес исследователей к состоянию спокойного бодрствования определяется не только простотой его формирования. В ЭЭГ-исследованиях следует учитывать высокую чувствительность ЭЭГ к шуму и внутрииндивидуальную вариативность реакций (изменения эмоционального состояния, колебания внимания, привыкание, ориентировочные реакции, артефакты от неконтролируемых движений глаз, изменения зрачка, сокращения ушных мышц и моргания), а также необходимость в программном удалении артефактов в записях, которое, в свою очередь, может исказить результаты. На основании вышеперечисленных особенностей предполагается, что для изучения взаимосвязи уровня свободного кортизола с ритмами ЭЭГ является более предпочтительной регистрация ЭЭГ лиц, находящихся в состоянии покоя при закрытых глазах. Данное предположение обусловлено еще и тем, что состояние покоя занимает ключевое положение среди всех состояний человека, представленных на шкале уровней бодрствования. Именно в состоянии покоя в ЭЭГ регистрируются практически все описанные выше компоненты, соответствующие классическим ритмам, могут быть наиболее отчетливо прослежены все основные закономерности пространственно-временной организации биоэлектрической активности мозга.

Принимая во внимание актуальность вышеизложенной проблемы, целью настоящего исследования явился анализ взаимосвязей между значениями концентраций кортизола в слюне со спектральной мощностью ритмов ЭЭГ лиц, находящихся в состоянии покоя при закрытых глазах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

33 испытуемых обоего пола в возрасте от 17 до 32 лет ($21,1 \pm 2,9$) участвовали в исследовании ЭЭГ, показателей текущего психофизиологического состояния и содержания кортизола в слюне. Время обследования – 11–13 часов. У обследуемых не было верифицированных диагнозов психических или неврологических расстройств. Респондентами было дано письменное согласие на участие в проведении эксперимента.

Во время регистрации ЭЭГ участники находились в комфортных условиях. Испытуемым предложено свести к минимуму движения на протяжении всего эксперимента и сохранять спокойствие.

Для количественной оценки текущего психофизиологического состояния, включая тревожность, психическое утомление, психическое напряжение, эмоциональный стресс, сумму аутогенного отклонения, нестабильность регуляции, вегетативный коэффициент, показатель работоспособности, применяли методику цветовой психодиагностики «Попарные сравнения», представляющую собой модифицированный вариант краткого (восьмицветового) теста М. Люшера. Данная методика была разработана на факультете психологии Санкт-Петербургского университета Ю. И. Филимоновым, В. Ю. Рыбниковым, Ю. В. Горским по заказу Военно-Морского Флота в 1994 г. [42]. Проективный характер цветового теста, простота и кратковременность обследования, возможность количественной оценки

психического состояния испытуемых определили выбор этого теста для обследования.

Учитывая, что применение биохимических методов оценки кортизола затруднено из-за сложности забора крови из вены и пальца, возникла необходимость изучения возможности применения для данных целей других биологических жидкостей и использования бескровных методов, более пригодных в условиях реальной деятельности. Кроме того, оценивали именно кортизол слюны, поскольку ранее было показано, что концентрация кортизола не только в крови, но и в слюне может меняться параллельно с энергией ЭЭГ в диапазоне 6,5–14,0 Гц, который включает альфа-ритм [43].

Всех участников просили воздержаться от приема пищи, курения и использования жевательной резинки не менее чем за два часа до эксперимента. Слюну собирали с помощью специального устройства SaliCap® (IBL International); полученные образцы хранили при температуре –20°C. Непосредственно перед проведением анализа образцы слюны размораживали и центрифугировали при 1500 g в течение 5 мин. Содержание свободного кортизола определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов *Salivary Cortisol ELISA Kit SLV-2930 (DRG)*. Данный фрагмент исследований проводился в Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Для записи ЭЭГ использовался электроэнцефалограф Нейрон-Спектр-5. Запись ЭЭГ проводилась по международному стандарту установки электродов по схеме 10–20 %. Использовались 19 электродов (Fz, Cz, Pz, Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, O2), монополярная схема с ипсилатеральными ушными референтами. Нейтральный («заземляющий») электрод располагали между локусами Fz и Cz. Частота дискретизации ЭЭГ составляла 250 Гц, а импеданс был сведен к минимуму с помощью небольшого количества геля, нанесенного на кожу головы (максимальный импеданс – менее 5 кОм). Частоты среза фильтров высоких и низких частот составляли соответственно 1,5 и 35 Гц.

Процедура исследования включала в себя регистрацию фоновой ЭЭГ в состоянии двигательного покоя при закрытых и открытых глазах. Данные ЭЭГ были обработаны с использованием Фурье-преобразования. В настоящем исследовании использовалось разложение данных ЭЭГ на четыре полосы частот: тета- (4–8 Гц), альфа- (8–12,5 Гц) и бета1- (13–20 Гц) и бета2- (20–30 Гц). Спектральная плотность мощности (СПМ) ЭЭГ рассчитывалась для образцов ЭЭГ, зарегистрированных в этих состояниях раздельно. Длительность непрерывной записи каждого анализируемого фрагмента составляла 60 с. Для дальнейшего анализа с целью минимизации разброса значений СПМ ритмов использовались усредненные значения по четырем последовательным записям ЭЭГ-активности испытуемых, находящихся в состоянии двигательного покоя при закрытых глазах.

Результаты исследования количественно обрабатывались с использованием стандартных приемов вариационной статистики при помощи программного обеспечения Statistica version 10. Для оценки характера распределения выборочных

данных использовали W-критерий Шапиро и Уилка. Для анализа выборочных данных, отличающихся от нормального распределения, использовали непараметрические методы. Для оценки корреляционных связей между показателями применяли непараметрический критерий Спирмена. Для оценки различий между группами – U-критерий Манна – Уитни.

Настоящее исследование соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации 1964 г. и было одобрено этическим комитетом Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью контроля возможных влияний обстановки и процедуры проведения эксперимента испытуемым предлагалось пройти методику «Попарные сравнения» дважды: до и после записи ЭЭГ. В результате сравнения показателей актуального состояния, соответствующих этапам проведения эксперимента, значимых различий не выявлено. Данный факт указывает на минимизацию негативных эффектов процедуры проведения эксперимента. При сопоставлении данных по половому признаку также не обнаружено значимых различий исследуемых показателей как в исходном состоянии, так и в случае эффектов последствия.

Установлено, что у испытуемых индивидуальные уровни свободного кортизола в слюне, собранной в разное время суток, достаточно сильно варьировали (рис. 1), вследствие чего статистически достоверные различия между медианами для этого показателя отсутствовали.

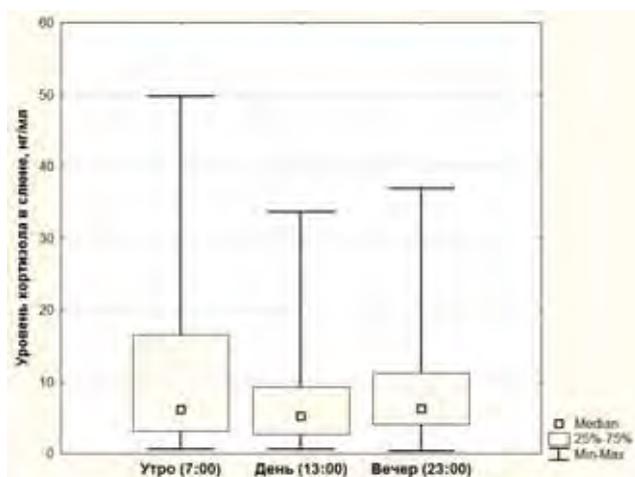


Рис. 1. Концентрация кортизола в слюне, собранной в разное время суток (приведены медианы, квартили, минимальные и максимальные значения).

Корреляционный анализ позволил выявить ряд статистически значимых взаимосвязей между содержанием свободного кортизола в слюне, собранной в разное время суток, и показателями психофизиологического состояния во время

проведения эксперимента (методика цветовой психодиагностики «Попарные сравнения») (таблица). Как видно из таблицы, с величиной концентрации свободного кортизола в слюне, собранной утром, негативно коррелируют показатели суммарного отклонения от аутогенной нормы ($r=-0,50$, $p=0,025$), нестабильности регуляции ($r=-0,48$, $p=0,032$) и работоспособности ($r=-0,48$, $p=0,040$).

Таблица

Взаимные связи между концентрацией свободного кортизола в слюне, собранной в разное время суток, и показателями текущего психофизиологического состояния (методика цветовой психодиагностики «Попарные сравнения»)

	Уровень кортизола в слюне, собранной утром		Уровень кортизола в слюне, собранной во время эксперимента		Уровень кортизола в слюне, собранной вечером	
	r	p	r	p	r	p
Тревожность	-0,34	0,14	0,06	0,78	-0,27	0,26
Психическое утомление	-0,24	0,30	-0,09	0,66	-0,30	0,19
Психическое напряжение	0,12	0,63	-0,19	0,34	0,29	0,22
Эмоциональный стресс	0,04	0,86	0,13	0,52	-0,33	0,15
Суммарное отклонение	-0,50	0,03	0,09	0,65	-0,16	0,51
Нестабильность регуляции	-0,48	0,03	0,12	0,54	-0,39	0,09
Вегетативный коэффициент	0,44	0,053	0,04	0,84	0,41	0,07
Показатель работоспособности	-0,46	0,04	0,10	0,61	-0,18	0,45

Вегетативный коэффициент имеет лишь тенденцию к значимой положительной взаимосвязи с величиной концентрации свободного кортизола в слюне, собранной утром ($r=0,44$, $p=0,053$). При анализе взаимосвязи концентрации кортизола в слюне, собранной во время эксперимента и вечером, статистически значимых корреляций с показателями текущего психофизиологического состояния не обнаружено.

Таким образом, как видно из таблицы, уровень кортизола в слюне, собранной утром, в большей степени, по сравнению с другими использованными пробами, обуславливает наблюдаемое во время эксперимента психофизиологическое состояние.

Анализ корреляции характеристик ЭЭГ и содержания кортизола в слюне, собранной утром, показал, что уровень кортизола в слюне статистически значимо отрицательно коррелирует с СПМ тета-ритма фронтального отведения правого полушария Fp2 ($r = -0,41$, $p = 0,049$), а также с СПМ бета2-ритма в локусах Pz ($r = -0,42$, $p = 0,039$) и P3 ($r = -0,41$, $p = 0,048$) (рис. 2).

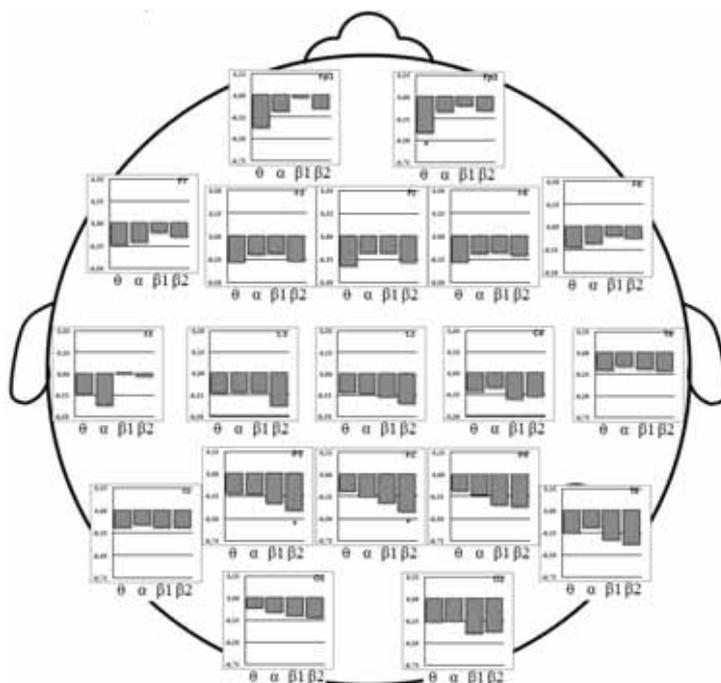


Рис. 2. Диаграммы значений коэффициентов корреляции между величинами спектральной плотности мощности ритмов ЭЭГ в различных отведениях (указаны на диаграммах) и содержанием кортизола в слюне, собранной утром.

Здесь и далее: каждый график на рисунке соответствует определенному отведению. По оси абсцисс представлены ритмы ЭЭГ, для которых в данных отведениях вычислялись корреляционные коэффициенты: тета-, альфа-, бета1- и бета2-ритм ЭЭГ (θ , α , $\beta 1$ и $\beta 2$ соответственно); по оси ординат – величины коэффициентов корреляции. Одной и двумя звездочками обозначены случаи корреляции, значимые при $P \leq 0,05$ и $P \leq 0,01$ соответственно (коэффициент корреляции Спирмена).

Гораздо большее число значимых корреляций наблюдалось между значениями СПМ ритмов ЭЭГ и содержанием кортизола в слюне, собранной во время эксперимента (рис. 3).

Так, в условиях регистрации ЭЭГ при закрытых глазах значения концентрации кортизола в слюне значимо отрицательно коррелировали с СПМ альфа-ритма всех отведений, исключая локусы F4, C3 и T3 (см. рис. 3). Таким образом, при значительной концентрации свободного кортизола в слюне мощность альфа-ритма в

большинстве локусов обычно понижена. Вместе с альфа-ритмом со значениями концентрации кортизола в слюне, собранной во время эксперимента, коррелировал бета1-ритм. Статистически значимыми явились взаимосвязи СПМ данного диапазона, зарегистрированного в обоих окципитальных отведениях: в О1 – $r=-0,41$, $p=0,017$, в О2 – $r=-0,36$, $p=0,042$.

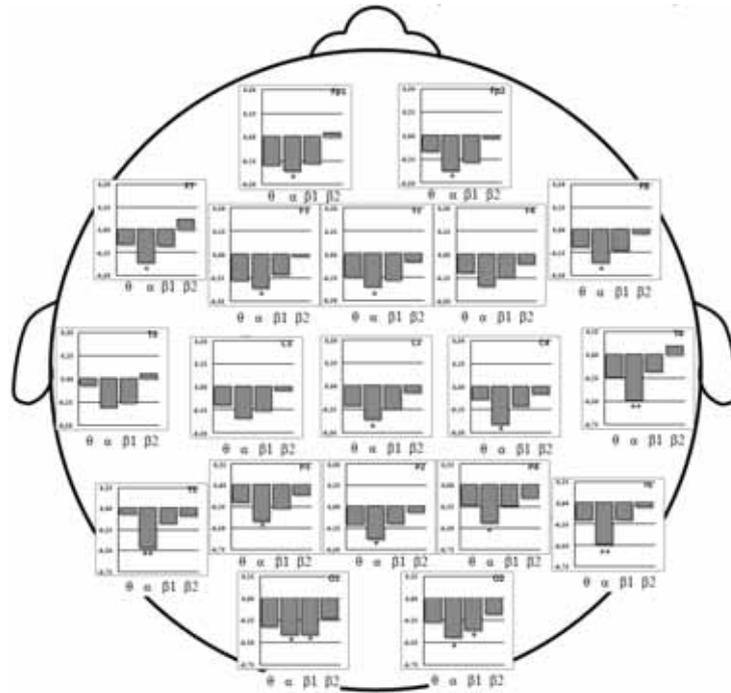


Рис. 3. Диаграммы значений коэффициентов корреляции между величинами спектральной плотности мощности ритмов ЭЭГ в различных отведениях и содержанием кортизола в слюне, собранной во время эксперимента.

Обозначения те же, что и на рис. 2.

Анализ корреляции характеристик ЭЭГ и содержания кортизола в слюне, собранной вечером, показал, что уровень кортизола в слюне статистически значимо отрицательно коррелирует со СПМ бета1-ритма, отведенного в локусах Fp2 ($r = -0,41$, $p = 0,048$), T4 ($r = -0,47$, $p = 0,022$) и T5 ($r = -0,43$, $p = 0,038$) соответственно (рис. 4).

Исходя из представленных данных, альфа-ритм, зарегистрированный в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах, является более чувствительным к стрессу по сравнению с бета-ритмом.

Обнаруженные взаимосвязи величины концентрации свободного кортизола в слюне, собранной утром, и показателей актуального времени проведения эксперимента психофизиологического состояния указывают на возможность прогнозирования работоспособности и стрессоустойчивости.

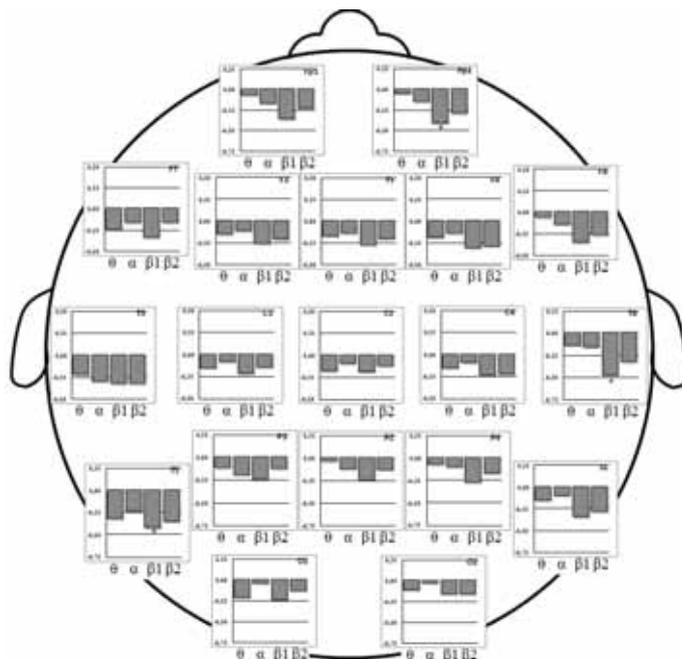


Рис. 4. Диаграммы значений коэффициентов корреляции между величинами спектральной плотности мощности ритмов ЭЭГ в различных отведениях и содержанием кортизола в слюне, собранной вечером.

Обозначения те же, что и на рис. 2.

В целом, результаты согласуются с растущим объемом исследований, предполагающих, что эмоциональные процессы служат регуляторным функциям, которые способствуют формированию адаптивных реакций на стресс.

Результаты настоящего и проведенных ранее исследований указывают на необходимость дальнейшего изучения нейрофизиологической природы стресса. Исследование взаимосвязей суммарной электрической активности головного мозга с объективными показателями стресса, возможно, позволит обнаружить дополнительные звенья в цепи взаимодействия центральных и гуморальных механизмов формирования стресса, что позволит разработать новые протоколы нейротерапии для его коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С величиной концентрации свободного кортизола в слюне, собранной утром, негативно коррелируют следующие показатели психофизиологического состояния испытуемых, оцененные с помощью методики цветовой психодиагностики «Попарные сравнения»: суммарное отклонение от аутогенной нормы ($r=-0,50$, $p=0,025$), нестабильность регуляции ($r=-0,48$, $p=0,032$) и работоспособность ($r=-0,48$, $p=0,040$).

2. Между уровнем свободного кортизола в слюне, собранной во время проведения эксперимента, и спектральной плотностью мощности альфа-ритма в большинстве отведений ЭЭГ испытуемых, находящихся в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах, выявлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь.

Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках инициативной части государственного задания № 6.5452.2017/8.9 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Временная организация физиологических систем человека и животных: феноменология и механизмы генерации и регуляции микро- и мезоритмов».

Работа выполнена на оборудовании ЦКП ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» «Экспериментальная физиология и биофизика».

Список литературы

1. McEwen B. S. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. / McEwen B. S. // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – 583 (2-3). – P. 174–185.
2. Strike P. C. Systematic review of mental stress-induced myocardial ischaemia. / Strike P. C., Steptoe A. // Eur. Heart J. – 2003. – 24(8). – P. 690–703.
3. Tsutsumi A. Impact of occupational stress on stroke across occupational classes and genders. / Tsutsumi A., Kayaba K., Ishikawa S. // Soc. Sci. Med. – 2011. – 72 (10). – P. 1652–1658.
4. Ajjan R. A. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. / Ajjan R. A., Grant P. J. // Diab. Vasc. Dis. Res. – 2006. – 3(3). – P. 147–158.
5. Hammen C. Stress and depression. / Hammen C. // Annu. Rev. Clin. Psychol. – 2005. – 1(1). – P. 293–319.
6. Selye H. A. Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. / Selye H. A. // Nature. – 1936. – 138, (3479). – P. 32.
7. Sinha R. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympatho-adreno-medullary responses during stress-induced and drug cue-induced cocaine craving states. / Sinha R., Talih M., Malison R., Cooney N., Anderson G.-M., Kreek M.-J. // Psychopharmacology. – 2003. – 170. – P. 62–72.
8. Dickerson S. S. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. / Dickerson S. S., Kemeny M. E. // Psychol. Bull. – 2004. – 130. – P. 355–391.
9. Taniguchi K. Method for Objectively evaluating psychological stress resulting when humans interact with robots. / Taniguchi K., Nishikawa A., Sugino T., Aoyagi S., Sekimoto M., Takiguchi S. et al. // China: InTech. – 2009.
10. Gaesser B. Constructing Memory, Imagination, and Empathy: / Gaesser B. // A Cognitive Neuroscience Perspective. Frontiers in Psychology. – 2012. – 3. – P. 576.
11. Baeken C. One left dorsolateral prefrontal cortical HF-rTMS session attenuates HPA-system sensitivity to critical feedback in healthy females. / Baeken C., Vanderhasselt M. A., Remue J., Rossi V., Schiettecatte J., Anckaert E. and De Raedt R. // Neuropsychologia. – 2014. – 57. – P. 112.
12. Cohen S., Kessler R. C., Gordon L. U. Measuring Stress: A Guide for Health and Social Scientists (Oxford University Press on Demand), 1997.
13. Liu T.-K. Noninvasive evaluation of mental stress using by a refined rough set technique based on biomedical signals / Liu T.-K., Chen Y.-P., Hou Z.-Y., Wang C.-C., Chou J.-H. // Artif. Intell. Med. – 2014. – 61(2). – P. 97–103.
14. Hellhammer D. H. Salivary cortisol as a biomarker in stress research / Hellhammer D. H., Wüst S., Kudielka B. M. // Psychoneuroendocrinology. – 2009. – 34(2). – P. 163–171.
15. Gröschl M. Circadian rhythm of salivary cortisol, 17 α -hydroxyprogesterone, and progesterone in healthy children / Gröschl M., Rauh M., Dörr H.-G. // Clin. Chem. – 2003. – 49 (10). – P. 1688–1691.

16. Granger D. A. Salivary α -amylase in biobehavioral research: recent developments and applications / Granger D. A., Kivlighan K. T., el-Sheikh M., Gordis E. B., Stroud L. R. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – 1098 (1). – P. 122–144.
17. Engert V. Investigation into the cross-correlation of salivary cortisol and alpha-amylase responses to psychological stress / Engert V., Vogel S., Efanov S. I., Duchesne A., Corbo V., Ali N., Pruessner J. C. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2011. – 36 (9). – P. 1294–1302.
18. Singh R. R. A comparative evaluation of neural network classifiers for stress level analysis of automotive drivers using physiological signals / Singh R. R., Conjeti S., Banerjee R. // *Biomed Sig Proc. Cont.* – 2013. – 8(6). – P. 740–754.
19. Healey J. A. Detecting stress during real-world driving tasks using physiological sensors / Healey J. A., Picard R. W. // *IEEE Trans. Intell. Transp. Syst.* – 2005. – 6(2). – P. 156–166.
20. Verma G. K. Multimodal fusion framework: A multiresolution approach for emotion classification and recognition from physiological signals / Verma G. K., Tiwary U. S. // *Neuroimage.* – 2014. – 102 (Pt 1). – P. 162–172.
21. Ashton H. A method for measuring human behavioural and physiological responses at different stress levels in a driving simulator / Ashton H., Savage R. D., Thompson J. W., Watson D. W. // *Br. J. Pharmacol.* – 1972. – 45(3). – P. 532–545.
22. Vrijkotte T. G. Effects of work stress on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability / Vrijkotte T. G., van Doornen L. J., de Geus E. J. // *Hypertension.* – 2000. – 35(4). – P. 880–886.
23. Vézard L. EEG classification for the detection of mental states / Vézard L., Legrand P., Chavent M., Faïta-Aïnseba F., Trujillo L. // *Appl. Soft Comput.* – 2015. – 32. – P. 113–131.
24. Michel C. M. Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool / Michel C. M., Murray M. M. // *Neuroimage.* – 2012. – 61(2). – P. 371–385.
25. Huiku M. Assessment of surgical stress during general anaesthesia / Huiku M., Uutela K., van Gils M., Korhonen I., Kymäläinen M., Meriläinen P., Paloheimo M., Rantanen M., Takala P., Viertiö-Oja H., Yli-Hankala A. // *Br. J. Anaesth.* – 2007. – 98 (4). – P. 447–455.
26. Chanel G. Emotion assessment: Arousal evaluation using EEG's and peripheral physiological signals / Chanel G., Kronegg J., Grandjean D., Pun T. // *Multimedia Content Representation, Classification and Security.* – 2006. – 4105. – P. 530–537.
27. Takahashi T. Changes in EEG and autonomic nervous activity during meditation and their association with personality traits, / Takahashi T., Murata T., Hamada T., Omori M., Kosaka H., Kikuchi M., Yoshida H., Wada Y. // *Int. J. Psychophysiol.* – 2005. – 55(2). – P. 199–207.
28. Wheeler R. E. Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: A biological substrate of affective style / Wheeler R. E., Davidson R. J., Tomarken A. J. // *Psychophysiology.* – 1993. – 30(1). – P. 82–89.
29. Marshall A. C. The effects of long-term stress exposure on aging cognition: a behavioral and EEG investigation, / Marshall A. C., Cooper N. R., Segrave R., Geeraert N. // *Neurobiol. Aging.* – 2015. – 36 (6). – P. 2136–2144.
30. Lopez-Duran N. L. Frontal EEG asymmetry moderates the effects of stressful life events on internalizing symptoms in children at familial risk for depression, / Lopez-Duran N. L., Nusslock R., George C., Kovacs M. // *Psychophysiology* – 2012. – 49 (4). – P. 510–521.
31. Choi Y. Measurement of occupants' stress based on electroencephalograms (EEG) in twelve combined environments / Choi Y., Kim M., Chun C. // *Build. Environ.* – 2015. – 88. – P. 65–72.
32. Missonnier P. Age-related differences on event-related potentials and brain rhythm oscillations during working memory activation, / Missonnier P., Herrmann F. R., Rodriguez C., Deiber M.-P., Millet P., Fazio-costa L., Gold G., Giannakopoulos P. // *J Neural Transm (Vienna).* – 2011. – 118 (6). – P. 945–955.
33. Sharma N. Objective measures, sensors and computational techniques for stress recognition and classification / Sharma N., Gedeon T. // *A survey, Comput. Methods Programs Biomed.* – 2012. – 108 (3). – P. 1287–1301.
34. Sharma N. Modeling observer stress for typical real environments. / Sharma N., Gedeon T. // *Expert Syst. Appl.* – 2014. – 41 (5). – P. 2231–2238.
35. Alberdi A. Towards an automatic early stress recognition system for office environments based on multimodal measurements / Alberdi A., Aztiria A., Basarab A. // *A review, J. Biomed. Inform.* – 2016. – 59. – P. 49–75.
36. Xin L. Stress State Evaluation by Improved Support Vector Machine, / Xin L., Zetao C., Yunpeng Z., Jiali X., Shuicai W., Yanjun Z. // *J. Med Imag. Health Inform.* – 2015. – 5(4). – P. 742–747.

37. Chanel G. Short-term emotion assessment in a recall paradigm / Chanel G., Kierkels J. J., Soleymani M., Pun T. // *Int. J. Hum. Comput. Stud.* – 2009. – 67 (8). – P. 607–627.
38. Tops M. State-dependent regulation of cortical activity by cortisol: an EEG study. / Tops M., van Peer J. M., Wester A. E., Wijers A. A., Korf J. // *Neurosci Lett.* – 2006. – 404 (1-2). – P. 39–43.
39. Lewis R. S. The effect of a naturalistic stressor on frontal EEG asymmetry, stress, and health. / Lewis R. S., Weekes N. Y., Wang T. H. // *Biol. Psychol.* – 2007. – 75. – P. 224–239.
40. Hewig J. Associations of the cortisol awakening response (CAR) with cortical activation asymmetry during the course of an exam stress period. / Hewig J., Schlotz W., Gerhard F., Breitenstein C., Luerken A., Naumann E. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2008. – 33. – P. 83–89.
41. Crost N. W. Defensiveness and anxiety predict frontal EEG asymmetry only in specific situational contexts. / Crost N. W., Pauls C. A., Wacker J. // *Biol. Psychol.* – 2008. – 78. – P. 43–52.
42. Филимоненко Ю. И. Методика попарных сравнений / Филимоненко Ю. И., Рыбников В. Ю., Горский Ю. И. – М.: Воениздат, 1994.
43. Sannita W. G. Adrenocorticotropin-related modulation of the human EEG and individual variability. / Sannita W. G., Loizzo A., Garbarino S., Gesino D., Massimilla S., Ogliastrò C. // *Neurosci. Lett.* – 1999. – 262. – P. 147–150.

RELATIONSHIP BETWEEN OF FREE CORTISOL IN SALIVES AND POWER OF EEG RHYTHMS IN THE STATE OF QUIET WALKING

Kulichenko A. M., Alikina M. A., Gordienko A. I., Khimich N. V., Pavlenko V. B.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia
E-mail: alexander.kulichenko@gmail.com*

In 53 subjects of both sexes aged 12 to 35 years ($21,55 \pm 4,05$) the peculiarities of the spectral characteristics of electroencephalogram (EEG), cortisol in saliva and indicators of the current psychophysiological state were investigated. Triple measurement (at 7.00, 13.00 and 23.00) content of free cortisol in saliva was performed using the method of immune-enzyme analysis. For a quantitative assessment of the current psychophysiological condition, including anxiety, mental fatigue, mental strain, emotional stress, the amount of autogenous deflection, instability of regulation of vegetative coefficient, a measure of health was used the technique of color psycho-diagnostics "Pairwise comparison", which is a modified version of the brief Lüscher color test. During the experiment, a four-time recordings were made of EEG in a state of quiet wakefulness with the eyes closed in accordance with the International 10–20 system. There was a tendency to significant association of cortisol levels in saliva with the vegetative coefficient. The interactions of the content of free cortisol in saliva with a spectral power density (PSD) of the EEG rhythms recorded in the state of quiet wakefulness with the closed eyes were studied. It was revealed that the structure of the observed relationships depended on the time of collection of biological material. The greatest number of statistically significant relationships of PSD EEG with the values of the content of free cortisol in saliva collected immediately before the beginning of registration of EEG activity detects PSD the alpha rhythm of the EEG. Most of the close correlation of the level of free cortisol in saliva with the value of PSD of the alpha rhythm of the EEG manifested in the posterior-temporal leads of both hemispheres.

It was shown that the total deflection, instability of regulation and the health score correlated negatively with cortisol levels in saliva collected at 7:00. Thus, a correlate of stress level can be considered as low-intensity alpha rhythm of the EEG.

Keywords: cortisol, the spectral power density of EEG, the state of quiet wakefulness with the closed eyes.

References

1. McEwen B. S. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur. J. Pharmacol.* **583**, 2-3 (2008).
2. Strike P. C., Steptoe A., Systematic review of mental stress-induced myocardial ischaemia. *Eur. Heart J.* **24**, 8 (2003).
3. Tsutsumi A., Kayaba K., Ishikawa S., Impact of occupational stress on stroke across occupational classes and genders. *Soc. Sci. Med.* **72**, 10 (2011).
4. Ajjan R. A., Grant P. J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents. *Diab. Vasc. Dis. Res.* **3**, 3 (2006).
5. Hammen C. Stress and depression. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **1**, 1 (2005).
6. Selye H. A. Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature* **138**, 3479 (1936).
7. Sinha R., Talih M., Malison R., Cooney N., Anderson G.-M., Kreek M.-J. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympatho-adreno-medullary responses during stress-induced and drug cue-induced cocaine craving states. *Psychopharmacology*, 170 (2003).
8. Dickerson S. S., Kemeny M. E. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol. Bull.* 130 (2004).
9. Taniguchi K., Nishikawa A., Sugino T., Aoyagi S., Sekimoto M., Takiguchi S. et al. Method for Objectively Evaluating Psychological Stress Resulting When Humans Interact with Robots. China: *InTech.* (2009).
10. Gaesser B. Constructing Memory, Imagination, and Empathy: A Cognitive Neuroscience Perspective. *Frontiers in Psychology*, 3 (2012).
11. Baeken C., Vanderhasselt M. A., Remue J., Rossi V., Schiettecatte J., Anckaert E. and De Raedt R. One left dorsolateral prefrontal cortical HF-rTMS session attenuates HPA-system sensitivity to critical feedback in healthy females. *Neuropsychologia*, 57, 112 (2014).
12. Cohen S., Kessler R. C., and Gordon L. U., Measuring Stress: A Guide for Health and Social Scientists (Oxford University Press on Demand, 1997).
13. Liu T.-K., Chen Y.-P., Hou Z.-Y., Wang C.-C., Chou J.-H., Noninvasive evaluation of mental stress using by a refined rough set technique based on biomedical signals. *Artif. Intell. Med.* **61**, 2, (2014).
14. Hellhammer D. H., Wüst S., Kudielka B. M., Salivary cortisol as a biomarker in stress research, *Psychoneuroendocrinology* **34**, 2 (2009).
15. Gröschl M., Rauh M., Dörr H.-G., Circadian rhythm of salivary cortisol, 17 α -hydroxyprogesterone, and progesterone in healthy children, *Clin. Chem.* **49**, 10 (2003).
16. Granger D. A., Kivlighan K. T., el-Sheikh M., Gordis E. B., Stroud L. R., Salivary α -amylase in biobehavioral research: recent developments and applications, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1098**, 1 (2007).
17. Engert V., Vogel S., Efanov S. I., Duchesne A., Corbo V., Ali N., Pruessner J. C. Investigation into the cross-correlation of salivary cortisol and alpha-amylase responses to psychological stress, *Psychoneuroendocrinology* **36**, 9 (2011).
18. Singh R. R., Conjeti S., Banerjee R., A comparative evaluation of neural network classifiers for stress level analysis of automotive drivers using physiological signals, *Biomed Sig Proc. Cont* **8**, 6 (2013).
19. Healey J. A., Picard R. W., Detecting stress during real-world driving tasks using physiological sensors, *IEEE Trans. Intell. Transp. Syst.* **6**, 2 (2005).
20. Verma G. K. Tiwary U. S. Multimodal fusion framework: A multiresolution approach for emotion classification and recognition from physiological signals, *Neuroimage* **102**, Pt 1 (2014).
21. Ashton H., Savage R. D., Thompson J. W., Watson D. W. A method for measuring human behavioural and physiological responses at different stress levels in a driving simulator, *Br. J. Pharmacol.* **45**, 3 (1972).

22. Vrijkotte T. G., van Doornen L. J., de Geus E. J. Effects of work stress on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability, *Hypertension* **35**, 4 (2000).
23. Vézard L., Legrand P., Chavent M., Faïta-Aïnseba F., Trujillo L. EEG classification for the detection of mental states, *Appl. Soft Comput.* **32** (2015).
24. Michel C. M., Murray M. M. Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool, *Neuroimage* **61**, 2 (2012).
25. Huiku M., Uutela K., van Gils M., Korhonen I., Kymäläinen M., Meriläinen P., Paloheimo M., Rantanen M., Takala P., Viertiö-Oja H., Yli-Hankala A., Assessment of surgical stress during general anaesthesia, *Br. J. Anaesth.* **98**, 4 (2007).
26. Chanel G., Kronegg J., Grandjean D., Pun T. Emotion assessment: Arousal evaluation using EEG's and peripheral physiological signals, *Multimedia Content Representation, Classification and Security* 4105 (2006).
27. Takahashi T., Murata T., Hamada T., Omori M., Kosaka H., Kikuchi M., Yoshida H., Wada Y., Changes in EEG and autonomic nervous activity during meditation and their association with personality traits, *Int. J. Psychophysiol.* **55**, 2 (2005).
28. Wheeler R. E., Davidson R. J., Tomarken A. J., Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: A biological substrate of affective style, *Psychophysiology* **30**, 1 (1993).
29. Marshall A. C., Cooper N. R., Segrave R., Geeraert N., The effects of long-term stress exposure on aging cognition: a behavioral and EEG investigation *Neurobiol. Aging* **36**, 6 (2015).
30. Lopez-Duran N. L., Nusslock R., George C., Kovacs M., Frontal EEG asymmetry moderates the effects of stressful life events on internalizing symptoms in children at familial risk for depression, *Psychophysiology* **49**, 4 (2012).
31. Choi Y., Kim M., Chun C., Measurement of occupants' stress based on electroencephalograms (EEG) in twelve combined environments, *Build. Environ.* **88** (2015).
32. Missonnier P., Herrmann F. R., Rodriguez C., Deiber M.-P., Millet P., Fazio-costa L., Gold G., Giannakopoulos P., Age-related differences on event-related potentials and brain rhythm oscillations during working memory activation, *J. Neural. Transm. (Vienna)* **118**, 6 (2011).
33. Sharma N., Gedeon T., Objective measures, sensors and computational techniques for stress recognition and classification: A survey, *Comput. Methods Programs Biomed.* **108**, 3 (2012).
34. Sharma N., Gedeon T., Modeling observer stress for typical real environments, *Expert Syst. Appl.* **41**, 5 (2014).
35. Alberdi A., Aztiria A., Basarab A., Towards an automatic early stress recognition system for office environments based on multimodal measurements: A review, *J. Biomed. Inform.* **59**, (2016).
36. Xin L., Zetao C., Yunpeng Z., Jiali X., Shuicai W., Yanjun Z., Stress State Evaluation by Improved Support Vector Machine, *J. Med Imag. Health Inform.* **5**, 4 (2015).
37. Chanel G., Kierkels J. J., Soleymani M., Pun T., Short-term emotion assessment in a recall paradigm, *Int. J. Hum. Comput. Stud.* **67**, 8 (2009).
38. Tops M., van Peer J. M., Wester A. E., Wijers A. A., Korf J. State-dependent regulation of cortical activity by cortisol: an EEG study. *Neurosci Lett.* **404**, 1-2 (2006).
39. Lewis R. S., Weekes N. Y., Wang T. H. The effect of a naturalistic stressor on frontal EEG asymmetry, stress, and health. *Biol. Psychol.* **75** (2007).
40. Hewig J., Schlotz W., Gerhard F., Breitenstein C., Luerken A., Naumann E. Associations of the cortisol awakening response (CAR) with cortical activation asymmetry during the course of an exam stress period. *Psychoneuroendocrinology*, **33** (2008).
41. Crost N. W., Pauls C. A., Wacker J. Defensiveness and anxiety predict frontal EEG asymmetry only in specific situational contexts. *Biol. Psychol.* **78** (2008).
42. Filimonenko J. I., Rybnikov V. J., Gorskiy J. I. Metodika poparnyh sravnenij M.: Voenizdat (1994).
43. Sannita W. G., Loizzo A., Garbarino S., Gesino D., Massimilla S., Ogliaastro C. Adrenocorticotropin-related modulation of the human EEG and individual variability. *Neurosci Lett.*, **262** (1999).