

Научный обзор

**МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНАЛИЗА
АЛЛОСТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ В ОЦЕНКЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩЕГО
НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ
ФАКТОРОВ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)****Г.А. Безрукова¹, А.Н. Микеров^{1,2}, Т.А. Новикова¹**¹Саратовский медицинский научный центр гигиены, Российская Федерация, 410022, г. Саратов, ул. Заречная, 1а²Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Российская Федерация, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Внедрение в практику превентивной медицины патогенетически обоснованных технологий донозологической диагностики риска нарушений здоровья на этапе обратимой физиологической дисрегуляции является одним из актуальных направлений стратегии народосбережения, обеспечивающего условия своевременной профилактики хронических заболеваний и снижения риска преждевременной смертности в трудоспособном возрасте. На основе ресурсов научно-информационных систем «КиберЛенинка», eLibrary, PubMed и Google scholar были обобщены и проанализированы данные научной литературы, посвященные методическим аспектам и проблемам практического применения концепции аллостаза и аллостатической нагрузки (АЛН) в оценке и прогнозе риска здоровью работающего населения.

В обзоре рассмотрены основные причины физиологической дисрегуляции, приводящие к формированию АЛН под воздействием факторов окружающей среды, в том числе производственной; представлены наиболее востребованные биомаркеры функционального состояния нейроэндокринной, иммуновоспалительной, сердечно-сосудистой и метаболической систем, входящие в наборы переменных для определения индекса АЛН. Дана характеристика наиболее распространенных алгоритмов расчета индекса АЛН, применяемых при профилактических осмотрах работающих. Освещены методические подходы к корректировке значений АЛН при регулярном приеме лекарственных средств. Представлена возрастная динамика АЛН, ассоциированная с гендерным фактором; обращено внимание на отягощающее влияние на АЛН негативных поведенческих факторов.

Показано, что, несмотря на доказанную диагностическую и прогностическую значимость донозологической диагностики нарушений здоровья, основанной на АЛН, внедрение этой методологии в рутинную практику профилактических медосмотров работающего населения затруднено из-за отсутствия консенсуса в отношении стандартизированных подходов к формированию наборов шкалы биомаркеров и способа расчета индекса АЛН, а также учета гендерного фактора и вклада терапевтического воздействия в кумулятивную оценку риска развития физиологических дисфункций.

Ключевые слова: гомеостаз, аллостаз, аллостатическая нагрузка, биомаркеры аллостаза, индекс аллостатической нагрузки, донозологическая диагностика, работающее население, условия труда, адаптация, профессиональный стресс.

В современных условиях глобальных вызовов приоритетным направлением государственной политики Российской Федерации становится народосбережение, повышение качества жизни и благополучия населения страны, основанные на росте рождаемости,

увеличении ожидаемой продолжительности жизни, активном долголетии, снижении смертности и нетрудоспособности населения, а также создании условий для своевременной профилактики заболеваний и формирования здорового образа жизни¹.

© Безрукова Г.А., Микеров А.Н., Новикова Т.А., 2024

Безрукова Галина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник отдела медицины труда (e-mail: bezrukovagala@yandex.ru; тел.: 8 (917) 317-61-90; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6254-3506>).

Микеров Анатолий Николаевич – доктор биологических наук, руководитель (e-mail: a_mikеров@mail.ru; тел.: 8 (495) 292-78-90; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0670-7918>).

Новикова Тамара Анатольевна – кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией гигиены труда (e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru; тел.: 8 (495) 292-78-90; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1463-0559>).

¹ О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года: Указ Президента РФ от 07.05.2024 № 309 [Электронный ресурс] // Президент России. – URL: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/73986> (дата обращения: 24.06.2024).

Как показывают результаты недавних исследований в сфере гигиены и медицины труда, существующие и вновь возникающие в XXI в. профессиональные факторы, влияющие на здоровье и благополучие работников, обусловленные экспоненциальным ростом новых технологий, в первую очередь цифровых, ключевыми изменениями в содержании и дизайне рабочих мест, организации труда, структуре занятости, на фоне общемировой тенденции к старению рабочей силы [1, 2] сопровождаются ростом биопсихосоциальных опасностей рабочей среды [3], формирующих дополнительный риск развития нарушений соматического (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, неалкогольного ожирения печени, дорсалгий, новообразований) и психического (депрессивных состояний, депрессий) здоровья работников разных профессиональных когорт [4–6].

В связи с этим комплексная система социально-гигиенического мониторинга и анализа влияния условий труда на состояние здоровья работающего населения, оценки профессиональных рисков, прогноза развития профессиональных и производственно обусловленных заболеваний [7], а также общесоматической патологии, влияющей на трудоспособность, предполагает дальнейшее развитие методологии донозологической диагностики нарушений здоровья работающих в целях их раннего выявления и своевременной персонифицированной и групповой профилактики [8, 9]. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в основе определения ранних признаков негативного воздействия на организм работающих факторов производственной среды и трудового процесса должны лежать патогенетически обоснованные информативные методы диагностики нарушений механизмов адаптации к внешним воздействиям на этапе обратимой физиологической дисрегуляции, предшествующей развитию нозологических синдромов и клинически очерченных профессиональных и общих заболеваний [10].

В последние десятилетия при комплексном исследовании выраженности физиологической дисрегуляции, вызванной факторами рабочей среды – психосоциальными, физическими, химическими, биологическими и пр., успешно используются методические инструменты, базирующиеся на концепции аллостаза (АЛ) и аллостатической нагрузки (АЛН) [11], оценивающие адаптивность к хроническому рабочему стрессу по совокупным изменениям в системах кровообращения, дыхания, иммунитета, процессах метаболизма и антропометрическим данным [12]. В настоящее время, несмотря на высокую востребованность модели АЛН в зарубежных эпидемиологических исследованиях [13–15], в отечественной гигиене и медицине труда данная концепция в контексте донозологической диагностики и прогноза связанных с

работой нарушений здоровья не получила широкого применения.

Цель исследования – обобщение и анализ данных научной литературы, посвященных современным методическим аспектам и проблемам практического применения концепции аллостаза и аллостатической нагрузки в оценке и прогнозе риска развития нарушений здоровья у работающего населения.

Материалы и методы. Поиск отечественных и зарубежных источников научной информации проводили по базам данных РИНЦ, eLibrary, «КиберЛенинка», PubMed и Google scholar. Поисквые запросы включали следующие ключевые слова, словосочетания и их комбинации: «аллостаз», «аллостатическая нагрузка», «биомаркеры аллостаза», «индекс аллостатической нагрузки», «гомеостаз», «донозологическая диагностика», «взрослое население», «работающее население», «условия труда», «адаптация», «профессиональный стресс», «профессиональное выгорание», «возраст», «биологический пол». Глубина поиска охватывала период с 1997 по 2024 г. В работе обобщены данные 55 публикаций, выбранных из предварительно проанализированных 207 отечественных и зарубежных источников научной информации.

Результаты и их обсуждение. В отличие от гомеостаза, основной сентенцией которого является сохранение динамического постоянства состава и свойств внутренней среды организма, аллостаз направлен на эффективное регулирование адаптивности к возникающим вызовам (стрессорам) окружающей среды через внесение изменений, повышающих устойчивость к новым условиям жизнедеятельности [16]. Со временем «износ» этого компенсаторно-приспособительного механизма ответа на стрессорные воздействия может привести к субклиническому накоплению функциональных расстройств в ряде регуляторных систем организма, известному как состояние аллостатической нагрузки [17]. Если для поддержания гомеостаза каждая заинтересованная функциональная система организма осуществляет физиологический контроль своих параметров посредством отрицательной или положительной обратной связи, обеспечивающей стабилизацию обменных процессов, то адаптивные аллостатические реакции регулируются центральной нервной системой, непрерывно корректирующей изменения физиологического состояния организма, вызванные стрессорными агентами [18]. По мнению I.N. Karatsoreos и B.S. McEwen, аллостаз представляет собой динамичный, целостный и адаптивно пластичный механизм, объединяющий сенсорное восприятие и когнитивную оценку риска стрессорных воздействий, инициирующий каскад типовых стресс-опосредованных реакций [19].

B.S. McEwen было выделено четыре модели реагирования организма на изменения окружаю-

щей среды, исходом которых является аллостатическая нагрузка или перегрузка: 1) частые или перманентные воздействия, формирующие состояние хронического стресса и повторяющегося физиологического возбуждения; 2) отсутствие устойчивой адаптации к повторяющимся стрессорам; 3) сохранение повышенного уровня компенсаторно-приспособительных реакций после прекращения действия стрессора; 4) неадекватность и / или недостаточность механизмов адаптации для борьбы со стрессором. Эти четыре типа чрезмерно активных или неэффективно управляемых компенсаторно-приспособительных реакций могут действовать по отдельности или в сочетании [11, 20]. При этом хронические или часто повторяющиеся стрессорные воздействия любой природы способны инициировать развитие АЛН, при которой адаптивные резервы организма истощаются, а компенсаторно-приспособительные механизмы основных регуляторных систем аллостаза (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, вегетативная нервная система, иммуновоспалительная система) дискоординируются, что в конечном счете может реализоваться в стресс-опосредованных нарушениях здоровья [21, 22]. Таким образом, в условиях продолжающихся стрессорных воздействий вызванные АЛН адаптивные изменения в лучшем случае смягчают инициированные метаболические и функциональные расстройства, а в худшем – приводят к развитию хронических заболеваний, ускоренному старению организма и преждевременной смертности от всех причин [11, 23].

Определение кумулятивного или комбинированного действия факторов окружающей среды, в том числе производственной, результирующие эффекты которых детерминируются генезом, уровнем и экспозицией стрессорного воздействия, связано с определенными проблемами, обусловленными множеством существующих патогенетических путей формирования нарушений здоровья и их взаимосвязью, а также индивидуальной восприимчивостью и адаптивностью к условиям жизнедеятельности [24]. В то же время, как показывают результаты зарубежных эпидемиологических исследований, использование методологии аллостатической нагрузки, являющейся полисистемным индикатором хронической физиологической дисфункции, позволяет реализовать целостный взгляд на множественные стрессоры и количественно оценить их влияние на заболеваемость и смертность [11, 25].

Первоначально индекс аллостатической нагрузки (ИАЛН), предложенный T.E. Seeman et al. в качестве инструмента измерения субклинических расстройств здоровья², рассчитывался на основе

биомаркеров, представленных первичными медиаторами стресс-опосредованных реакций – дегидроэпиандростерона сульфатом (DHEA-S), кортизолом, адреналином и норэпинефрином, и биомаркерами вторичных исходов хронического стресса, реализуемых в сердечно-сосудистой (систолическое и диастолическое артериальное давление, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности) и метаболической (соотношение талии к бедрам, гликированный гемоглобин) системах. Позднее авторы признали, что этот набор из 10 параметров не предлагался в качестве стандартной шкалы ИАЛН и не является всеобъемлющим, поскольку базировался на доступных для разработчиков биологических данных и, в зависимости от конкретных целей исследования, может быть изменен и дополнен другими маркерами регуляторных и функциональных систем организма [26].

В настоящее время для определения индекса аллостатической нагрузки предложено более 70 биомаркеров различных функциональных систем, основными из которых являются нейроэндокринная, сердечно-сосудистая, метаболическая и иммуновоспалительная системы [15, 27, 28] (табл. 1).

В разных эпидемиологических исследованиях мультисистемные модели оценки АЛН, как правило, включают от 5 до 26 биомаркеров физиологического состояния обследованных лиц, в среднем – девять показателей [29]. При этом, как показывает практика, расширение шкалы АЛН за счет высококоррелированных переменных, например: систолическое и диастолическое артериальное давление; общий холестерин (ОХС) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП); глюкоза сыворотки крови и гликированный гемоглобин (HbA1c); индекс массы тела и соотношение талии и бедер, как и включение в анализ первичных медиаторов стресс-реакции, отражающих недавно произошедшие стрессовые события, а не кумулятивный эффект стрессорных воздействий [13], способны снизить, по мнению ряда исследователей, статистическую значимость прогностических моделей АЛН за счет увеличения погрешности измерений [30, 31].

Следует отметить, что, несмотря на рост количества и разнообразия биомаркеров, включаемых в оценку аллостатической нагрузки разными исследователями, до настоящего времени не достигнут консенсус относительно того, какие биомаркеры предпочтительно использовать для оценки ее уровня [18, 19, 29]. В целях формирования наиболее эффективного набора биомаркеров АЛН C. McCrogy et al. на основе данных 13 когортных медико-профилактических обследований работающего населения Западной Европы, Соединенных Штатов Америки и Южной Африки был проведен сравнительный

² Price of adaptation – allostatic load and its health consequences. MacArthur studies of successful aging / T.E. Seeman, B.H. Singer, J.W. Rowe, R.I. Horwitz, B. McEwen // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157, № 19. – P. 2259–2268.

Биомаркеры, используемые для определения уровня аллостатической нагрузки

| Функциональная система организма | Биологический маркер |
|----------------------------------|--|
| Нейроэндокринная | Адреналин, кортизол, дегидроэпиандростерона сульфат, эпинефрин, норэпинефрин, тестостерон, тиреотропный гормон |
| Парасимпатическая | Вариабельность сердечного ритма |
| Иммунно-воспалительная | Скорость оседания эритроцитов, количество лейкоцитов, С-реактивный белок, фибриноген, антагонист рецептора интерлейкина 1, интерлейкин-бета, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, интерлейкин-12p70, фактор некроза опухоли альфа, Е-селектин, молекулы межклеточной адгезии 1-го типа, суммарные иммуноглобулины Е, инсулиноподобный фактор роста-1, антитела к герпесу I и II |
| Сердечно-сосудистая | Частота сердечных сокращений в состоянии покоя, скорость пульсовой волны, систолическое и диастолическое артериальное давление, пульсовое давление |
| Метаболическая | Общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности холестерин липопротеидов низкой плотности, соотношение ХС-ЛПВП / ОХС, триглицериды, аполипопротеин А1, аполипопротеин В, глюкоза крови, гликолизированный гемоглобин, инсулин, инсулиновый индекс НОМА, адипонектин, лептин, индекс массы тела, окружность талии, соотношение талии и бедер, соотношение талии и роста |
| Респираторная | Пиковый поток выдоха, отношение объема форсированного выдоха за одну секунду к форсированной жизненной емкости легких |
| Мочевыделительная | Креатинин, цистатин С |
| Гепатобилиарная | Альбумин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, гамма-глутаматамино-трансфераза, щелочная фосфатаза |

метаанализ тесноты связи 40 биомаркеров, отражающих состояние нейроэндокринной, парасимпатической, иммунно-воспалительной, сердечно-сосудистой, метаболической, респираторной, мочевыделительной, гепатобилиарной и антиоксидантной систем, с общими показателями здоровья 67 126 обследованных лиц – скоростью ходьбы [32], силой сжатия кисти [33] и самооценкой здоровья. Результаты исследования было показано, что статистически значимую связь вышеуказанные интегральные критерии здоровья имели только с 9 из 40 рассмотренных биомаркеров: DHEA-S, вариабельностью сердечного ритма (ВСР), С-реактивным белком (СРБ), частотой сердечных сокращений в состоянии покоя (ЧСС), пиковым потоком выдоха (ППВ), холестерином липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), соотношением окружности талии и роста (ОТ/Р), HbA1c и цистатином С. Кроме того, было установлено, что индекс АЛН, основанный только на пяти биомаркерах (СРБ, ЧСС, ХС-ЛПВП, ОТ/Р и HbA1c), представленных в каждом из 13 проанализированных когортных исследований, статистически значимо коррелировал с высоким риском смертности, как и более сложные наборы биомаркеров АЛН [15]. Примечательно, что три переменных – СРБ, HbA1c и ЧСС в когорте Национального исследования развития ребенка Великобритании (7981 участник, обследованный в возрасте 44–45 и 54–55 лет) достоверно были связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых фатальных исходов и преждевременной смертности от всех причин в течение 10-летнего периода, в то время как уровень кортизола не имел прогностической значимости [23, 34].

Следует отметить, что при профилактических осмотрах работающего населения наряду с валидностью предлагаемых к включению в шкалу АЛН переменных особое значение придается экономическим затратам, связанным с тестированием показателей АЛН, а также корректности и стандартизации забора биопроб в условиях массовых амбулаторных обследований, в первую очередь, предназначенных для анализа первичных медиаторов стресса (кортизола, адреналина, норадреналина, дофамина, DHEA-S) [12, 35]. В то же время, основываясь на результатах анализа популяционных данных, исследователи все чаще допускают возможность исключения этих первичных медиаторов из шкалы АЛН в связи с их более низкой прогностической значимостью, по сравнению с биомаркерами иммунной, метаболической и сердечно-сосудистой физиологических систем [36–38]. D. Mauss et al. на примере работников немецких промышленных предприятий был разработан упрощенный подход к оценке индекса АЛН, базирующийся на пяти рутинных показателях – диастолическом артериальном давлении, HbA1c, ХС-ЛПВП, ОТ и ВСР, показавший заметную тесноту связи с рабочей нагрузкой в модели дисбаланса усилий и вознаграждения [35].

Помимо подбора переменных, не менее значимой проблемой является выбор способа расчета индекса АЛН, адекватного цели исследования [31]. В настоящее время существует около 15 алгоритмов оценки ИАЛН, наиболее распространенным из них является способ, предложенный Т.Е. Seeman et al.³, в соответствии с которым степень кумулятивного нарушения здоровья определяется совокупностью

³ Price of adaptation – allostatic load and its health consequences. MacArthur studies of successful aging / T.E. Seeman, B.H. Singer, J.W. Rowe, R.I. Horwitz, B. McEwen // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157, № 19. – P. 2259–2268.

дихотомического выражения риска нарушений здоровья через квартили риска. Значениям биомаркеров, попадающим в квартиль высокого риска (верхний 75%-ный процентиль), присваивается оценка «1», тогда как все остальные оцениваются как нулевые (низкий риск); исключения составляют некоторые показатели, низкий уровень которых (нижний 25%-ный процентиль) обуславливает высокий риск физиологической дисрегуляции, например, ХС-ЛПВП, DHEA-S. После присвоения биомаркерам кодовых значений индивидуальный индекс АЛН определяется простым суммированием баллов, соответствующих каждому биомаркеру [39]. Аналогично выше-рассмотренному алгоритму ИАЛН может быть рассчитан на основе значений биомаркеров, входящих в верхний (90%-ный процентиль) и нижний (10%-ный процентиль) дециль высокого риска субклинического состояния здоровья [40]. Причем независимо от комбинации и количества переменных, использованных для определения АЛН, ее суммарный индекс, по мнению экспертного сообщества, является лучшим предиктором риска нарушений здоровья в долгосрочной перспективе, чем любой отдельно взятый биомаркер [15, 27].

Использование квартилей / децилей для определения категории высокого риска включенных в шкалу АЛН биомаркеров предполагает, что каждый из них вносит равный вклад в эту мультисистемную модель. Однако разное количество переменных, характеризующих ту или иную физиологическую систему, особенно в случаях их высокой коррелированности, может вести к погрешностям в расчетах индекса АЛН [41]. Для нивелирования смещений в сторону систем, охарактеризованных большим количеством показателей, которыми, как правило, являются метаболическая и сердечно-сосудистая [15, 27], была предложена взвешенная оценка среднего системного риска, позволяющая единообразно представлять все функциональные системы в итоговом индексе АЛН, независимо от количества оцениваемых биомаркеров [42].

Еще одним способом определения индекса АЛН, реализуемым, в первую очередь, при массовых профилактических осмотрах взрослого населения в амбулаторных условиях, является метод, основанный на клинически установленных референсных пороговых значениях биомаркеров, характерных для категорий низкого (0 баллов), умеренного (0,5 балла) и высокого (1 балл) риска физиологического «износа» организма [43] (табл. 2).

Следует отметить, что клинометрический метод расчета индекса АЛН имеет ряд ограничений, снижающих его потенциальную применимость в качестве критерия субклинического нарушения здоровья, в первую очередь, из-за отсутствия общепризнанных диапазонов градаций риска для большинства биомаркеров, входящих в расширенные наборы переменных ИАЛН, а также идентификации высокого риска функциональных дисфункций на уровне значений, соответствующих клиническому фенотипу, например метаболическому синдрому [43]. В связи с этим использование клинометрических критериев при оценке аллостатической нагрузки проблематично при обследовании ряда профессиональных когорт (военнослужащих, спасателей, пожарных, работников правоохранительных органов), трудовая деятельность которых предъявляет жесткие требования к состоянию физического и психического здоровья [18]. Как правило, эти профессиональные группы характеризуются более низким, по сравнению с общей популяцией, уровнем заболеваемости и физиологической дисрегуляции, обусловленным профессиональным отбором в профессию [44].

Особое значение выбор способа расчета индекса аллостатической нагрузки, чувствительного к системным донологическим изменениям состояния здоровья, приобретает при сравнительных исследованиях степени физиологической адаптивности к факторам внешней среды работников разных профессиональных групп. Наиболее информативным в этом отношении, по мнению большинства исследователей [18, 39], является анализ z-баллов,

Таблица 2

Клинически значимые пороговые значения биомаркеров категорий высокого, умеренного и низкого риска аллостатической нагрузки по E.J. Rodriguez et al. [31]

| Функциональная система | Биомаркер | Категория риска | | |
|------------------------|--|-----------------|---------------------|---------------|
| | | высокий | умеренный | низкий |
| Сердечно-сосудистая | Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. | ≥ 150 | 120–149 | < 120 |
| | Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. | ≥ 90 | 80–89 | < 80 |
| | Общий холестерин, мг/дл | ≥ 240 | 200–239 | < 200 |
| | Холестерин ЛПВП, мг/дл | < 40 | 40–59 | > 60 |
| Метаболическая | Холестериновый коэффициент | > 4,0 | 3,0–4,0 | < 3,0 |
| | Гликированный гемоглобин, % | ≥ 6,5 | От 5,7 до < 6,5 | < 5,7 |
| | Соотношение талии и бедер (женщины) | ≥ 0,85 | От > 0,80 до < 0,85 | ≤ 0,80 |
| | Соотношение талии и бедер (мужчины) | ≥ 1,0 | От 0,95 до < 1,0 | ≤ 0,95 |
| | Индекс массы тела, кг/м ² | ≥ 30 | От 25 до < 30 | От 18 до < 25 |
| Воспалительная | Альбумин, г/дл | < 3 | От 3 до < 3,8 | ≥ 3,8 |
| | C-реактивный белок, мг/л | > 3 | 1 – 3 | < 1 |

присваиваемых биомаркерам АЛН в зависимости от количества стандартных отклонений каждой переменной от соответствующего среднего значения в выборке; выше среднего – положительные отклонения, ниже – отрицательные. В случае биомаркеров, низкий уровень которых соответствует высокому риску физиологической дисрегуляции, в ИАЛН включают аддитивное обратное значение показателя. При этом более высокие суммарные баллы по выбранным непрерывным значениям переменных соответствуют наибольшей физиологической дисрегуляции [45]. Этот метод позволяет оценивать аллостатическую нагрузку разных групп населения, даже когда в каждой из сравниваемых выборок используются разные пороги ее субклинического риска [18], и обуславливает широкое использование анализа z-баллов в лонгитюдных исследованиях [46].

Одним из открытых вопросов в оценке уровня аллостатической нагрузки остается учет регулярно приема лекарственных средств, нормализующих состояние сердечно-сосудистой системы (гипотензивные препараты, бета-блокаторы, блокаторы кальция), липидного (статины) и углеводного (гипогликемические средства) обменов, консенсус в отношении которого в научном сообществе не достигнут [31, 39]. Если в более ранних исследованиях превалировала точка зрения, что прием лекарственных средств, нормализующих состояние функциональных систем организма и снижающих риск развития хронических заболеваний, не требует внесения каких-либо изменений в текущую оценку ИАЛН [47], то позднее все больше исследователей стало придерживаться мнения, что, несмотря на снижение персонального риска, поддерживающее медикаментозное лечение уже изначально свидетельствует о формировании физиологической дисрегуляции заинтересованных систем организма, которая не может считаться полностью обратимой при необходимости постоянного терапевтического воздействия [42].

Существуют различные подходы к корректуре индекса АЛН у лиц, принимающих лекарственные препараты, нормализующие текущие значения диагностических биомаркеров. Наиболее часто в расчет индекса АЛН включают данные о приеме терапевтических средств, воздействующих на три системы: сердечно-сосудистую, метаболизм глюкозы и липидный обмен. При этом системный риск у участников эпидемиологических исследований, независимо от фактических значений индикаторных переменных корректируемых систем, относят к квартилю высокого риска нарушений здоровья [48]. В качестве компромисса E.J. Rodriguez et al. предлагают при поддерживающем медикаментозном лечении повышать на полбалла величину суммарного показателя корректируемой функциональной системы [31]. Также, учитывая широкую распространенность включения в клинометрическую шкалу ИАЛН показателей артериального давления

(АД), для повышения точности прогноза риска субклинических состояний T. Robertson и E. Watts рекомендовали в случаях приема гипотензивных средств корректировать систолическое и диастолическое АД путем добавления к их фактическим значениям 10 и 5 мм рт. ст. соответственно [49].

Наряду с общепризнанными гигиеническими (физическими, эргономическими, химическими, биологическими) и психосоциальными факторами условий труда, формирующими хронический профессиональный стресс [21], при эпидемиологических исследованиях работающего населения рекомендуется учитывать ряд параметров, независимо влияющих на регуляторные системы аллостаза, которые принято относить к вторичным детерминантам адаптационных процессов [44]. Среди них наиболее важная роль при использовании модели аллостатической нагрузки в профилактических осмотрах взрослого населения отводится таким немодифицируемым факторам, как возраст и пол [30, 50].

Исходя из теории аллостаза, рассматривающей модель АЛН в качестве общего физиологического механизма кумулятивного «износа» организма из-за накопления имеющих место в течение жизни стрессорных воздействий [18, 21, 23], большинство исследователей относят индекс АЛН к универсальным индикаторам возрастных изменений функциональных систем, тесно коррелирующим с биологическим старением [39, 49]. Возрастная динамика аллостатической нагрузки является нелинейным процессом; при этом скорость накопления системных дисфункций положительно связана с риском неблагоприятных витальных исходов, в первую очередь, преждевременной смертности от всех причин [17]. Как показывают результаты эпидемиологических исследований разных профессиональных групп, АЛН медленно увеличивается начиная с 20–25 лет, с резким повышением темпа прироста в возрасте 35–65 лет с последующим выходом на плато и возможным незначительным снижением в периоде наибольшего риска смертности (лица старше 90 лет) [13]. Предполагается, что в основе стабилизации популяционных значений АЛН в конце жизни может лежать избирательная преждевременная смерть в трудоспособном возрасте, при которой лица с наиболее высоким уровнем АЛН не доживают до пожилого и старческого возраста [18]. С другой стороны, особенности возрастной динамики АЛН подчеркивают важность ее мониторинга на протяжении всей трудовой деятельности, в том числе у работников, не предъявляющих жалобы на состояние здоровья, а также открывают почти 40-летнее «окно возможностей» для нормализации физиологических дисфункций с помощью медико-профилактических технологий и здорового образа жизни [13].

Биологический пол и гендерный диморфизм когнитивной оценки биопсихосоциальных рисков могут независимо или синергетически влиять на АЛН. Результаты многочисленных исследований

разных профессиональных когорт и взрослого населения в целом свидетельствуют, что более высокий уровень АЛН в одновозрастных группах женщин и мужчин моложе 45–50 лет чаще характерен для последних; в более старшем возрасте гендерные различия АЛН сглаживаются [11, 13, 51]. Гендерная вариативность АЛН может быть обусловлена множеством факторов, наиболее значимыми среди которых являются иммуно-, кардио- и нейропротекторные эффекты эстрогена, а также более высокая биологическая чувствительность к стрессорным воздействиям, которую, как правило, проявляют мужчины [52]. Из-за гендерных различий в референсных значениях физиологической нормы ряда биомаркеров хронического стресса половой диморфизм АЛН в основном учитывается при клиниметрическом подходе к ее оценке; при использовании других методов определения индекса АЛН зависящий от гендерной принадлежности риск развития физиологических дисфункций, несмотря на свою значимость, анализируется реже и определяется целью исследования [36, 39, 49].

Помимо возраста и половой принадлежности, существенное влияние на динамику АЛН оказывают общеизвестные модифицируемые факторы риска развития хронических заболеваний, в первую очередь, поведенческие (расстройства пищевого поведения, малоподвижный образ жизни, табакокурение, потребление алкоголя) [53], повышающие уровень и темп ее прироста [11, 18, 24]. Последнее наряду с условиями труда рекомендуется учитывать при анализе текущего состояния здоровья работающих, прогнозе витальных нарушений и преждевременной смертности, а также разработке оздоровительных и лечебно-профилактических мер трудового долголетия.

Выводы. Представленные в обзоре результаты ретроспективных и одномоментных исследований, посвященных вопросам практического применения концепции аллостаза в донозологической оценке состояния здоровья разных профессиональных когорт и взрослого населения в целом, показывают, что аллостатическая нагрузка является эффективным маркером кумулятивной физиологической дисрегуляции на мультисистемном уровне и может быть использована в качестве предиктора полиморбидных состояний и риска преждевременной смертности от всех причин. В то же время, несмотря на верифицированную диагностическую и прогностическую значимость АЛН, интеграция этого показателя

в регламент профилактических осмотров работающего населения связана с отсутствием консенсуса в отношении стандартизированных подходов к формированию шкалы биомаркеров и способа расчета индекса АЛН, а также учета гендерного фактора и вклада терапевтического воздействия в кумулятивную оценку физиологических дисфункций.

Наибольшее разногласие вызывает вопрос обязательного включения в шкалу ИАЛН одного из первичных медиаторов стресс-опосредованных реакций – адреналина, норадреналина или кортизола. Однако, как показывают результаты популяционных исследований, эти нейроэндокринные биомаркеры из-за суточных колебаний активности, вызванных текущим повседневным стрессом, в меньшей степени, по сравнению с биомаркерами функциональных систем (сердечно-сосудистой, метаболической, иммунно-воспалительной), коррелируют с риском субклинического состояния здоровья и витальными последствиями рабочего стресса, что позволяет исключать их из панели АЛН без снижения диагностической и прогностической значимости.

В настоящее время наиболее информативным из предложенных методических подходов количественной оценки аллостатической нагрузки большинством исследователей признается анализ непрерывных z-баллов. Вместе с тем этот метод, связанный с дополнительной статистической унификацией исходных данных, как и расчет ИАЛН на основе квартилей / децилей наивысшего риска мультисистемной дисфункции организма, позволяет проводить стратификацию нарушений здоровья только в границах выбранной популяции и исключает сравнения с группами населения, в которых использовались другие наборы биомаркеров АЛН. В связи с этим при массовых профилактических обследованиях работающего населения более целесообразным представляется использование клиниметрического метода оценки АЛН, базирующегося на верифицированных гендерных диапазонах значений панели рутинных клинико-лабораторных, функциональных и антропометрических показателей, соответствующих градациям низкого, умеренного и высокого риска физиологических дисфункций.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Список литературы

1. How Will the Future of Work Shape OSH Research and Practice? A Workshop Summary / S.A. Felknor, J.M.K. Streit, M. McDaniel, P.A. Schulte, L.C. Chosewood, G.L. Delclos, On Behalf Of The Workshop Presenters And Participants // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 11. – P. 5696. DOI: 10.3390/ijerph18115696
2. Envisioning the future of work to safeguard the safety, health, and well-being of the workforce: A perspective from the CDC's National Institute for Occupational Safety and Health / S.L. Tamers, J. Streit, R. Pana-Cryan, T. Ray, L. Syron, M.A. Flynn, D. Castillo, G. Roth [et al.] // *Am. J. Ind. Med.* – 2020. – Vol. 63, № 12. – P. 1065–1084. DOI: 10.1002/ajim.23183

3. The indispensable whole of work and population health: How the working life exposome can advance empirical research, policy, and action / Y. Apostolopoulos, S. Sönmez, M.S. Thiese, L.K. Gallos // *Scand. J. Work Environ. Health.* – 2024. – Vol. 50, № 2. – P. 83–95. DOI: 10.5271/sjweh.4130
4. Magnavita N., Chirico F. New and Emerging Risk Factors in Occupational Health // *Appl. Sci.* – 2022. – Vol. 10, № 24. – P. 8906. DOI: 10.3390/app10248906
5. Physical, Psychological and Occupational Consequences of Job Burnout: A Systematic Review of Prospective Studies / D.A.J. Salvagioni, F.N. Melanda, A.E. Mesas, A.D. González, F.L. Gabani, S.M. de Andrade // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 10. – P. e0185781. DOI: 10.1371/journal.pone.0185781
6. Work environment risk factors causing day-to-day stress in occupational settings: a systematic review / J. Lukan, L. Bolliger, N.S. Pauwels, M. Luštrek, D. De Bacquer, E. Clays // *BMC Public Health.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 240. DOI: 10.1186/s12889-021-12354-8
7. Концептуальные основы корпоративной интеллектуальной риск-ориентированной системы анализа, прогноза и профилактики профессиональных и производственно-обусловленных нарушений здоровья работников / Н.В. Зайцева, Д.А. Кирьянов, М.А. Землянова, Д.В. Горяев, О.Ю. Устинова, П.З. Шур // *Анализ риска здоровью.* – 2023. – № 4. – С. 19–32. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.02
8. Донозологическая диагностика как основа здоровьесберегающей стратегии в организации / О.К. Сивякова, А.В. Зенченко, Е.С. Щербинская, Е.А. Семушина // *Здоровье и окружающая среда.* – 2018. – № 28. – С. 112–116.
9. Prenosological diagnosis as an improving element of the health care of working-age population / V. Bubekova, A. Meshkov, I. Sitdikova, F. Khuzikhanov, G. Alieva, A. Sitdikov // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* – 2016. – Vol. 7, № 6. – P. 2792–2796.
10. Совершенствование механизмов выявления ранних признаков нарушения здоровья для сохранения трудового долголетия / И.В. Бухтияров, Л.П. Кузьмина, Н.И. Измерова, Н.П. Головкова, О.П. Непершина // *Медицина труда и промышленная экология.* – 2022. – Т. 62, № 6. – С. 377–387. DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-6-377-387
11. Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review / J. Guidi, M. Lucente, N. Sonino, G.A. Fava // *Psychother. Psychosom.* – 2021. – Vol. 90, № 1. – P. 11–27. DOI: 10.1159/000510696
12. Building an allostatic load index from data of occupational medical checkup examinations: a feasibility study / A. Esser, T. Kraus, A. Tautz, H. Minten, J. Lang // *Stress.* – 2019. – Vol. 22, № 1. – P. 9–16. DOI: 10.1080/10253890.2018.1492537
13. Measuring allostatic load in the workforce: a systematic review / D. Mauss, J. Li, B. Schmidt, P. Angerer, M.N. Jarczok // *Ind. Health.* – 2015. – Vol. 53, № 1. – P. 5–20. DOI: 10.2486/indhealth.2014-0122
14. Arbeitsbedingter Stress und der Allostatic Load Index – eine systematische Übersichtsarbeit / D. Mauss, J. Li, B. Schmidt, P. Angerer, M.N. Jarczok // *Gesundheitswesen.* – 2017. – Vol. 79, № 12. – P. e134–e144. DOI: 10.1055/s-0035-1555951
15. Towards a consensus definition of allostatic load: a multi-cohort, multi-system, multi-biomarker individual participant data (IPD) meta-analysis / C. McCrory, S. McLoughlin, R. Layte, C. NiCheallaigh, A.M. O'Halloran, H. Barros, L.F. Berkman, M. Bochud [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2023. – Vol. 153. – P. 106117. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2023.106117
16. Ramsay D.S., Woods S.C. Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation // *Psychol. Rev.* – 2014. – Vol. 121, № 2. – P. 225–247. DOI: 10.1037/a0035942
17. Pridham G., Rutenberg A.D. Network dynamical stability analysis reveals key "mallostatic" natural variables that erode homeostasis and drive age-related decline of health // *Sci. Rep.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 22140. DOI: 10.1038/s41598-023-49129-7
18. Edes A.N., Crews D.E. Allostatic load and biological anthropology // *Am. J. Phys. Anthropol.* – 2017. – Vol. 162, Suppl. 63. – P. 44–70. DOI: 10.1002/ajpa.23146
19. Karatsoreos I.N., McEwen B.S. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability // *Trends Cogn. Sci.* – 2011. – Vol. 15, № 12. – P. 576–584. DOI: 10.1016/j.tics.2011.10.005
20. 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.* – 2008. – Vol. 583, № 2–3. – P. 174–185. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.11.071
21. McEwen B.S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress // *Chronic Stress (Thousand Oaks).* – 2017. – Vol. 1. – P. 2470547017692328. DOI: 10.1177/2470547017692328
22. Agorastos A., Chrousos G.P. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development // *Mol. Psychiatry.* – 2022. – Vol. 27, № 1. – P. 502–513. DOI: 10.1038/s41380-021-01224-9
23. Allostatic load as a predictor of all-cause and cause-specific mortality in the general population: Evidence from the Scottish Health Survey / H.W. Parker, A.M. Abreu, M.C. Sullivan, M.K. Vadiveloo // *Am. J. Prev. Med.* – 2022. – Vol. 63, № 1. – P. 131–140. DOI: 10.1016/j.amepre.2022.02.003
24. Thomson E.M., Kalayci H., Walker M. Cumulative toll of exposure to stressors in Canadians: An allostatic load profile // *Health Rep.* – 2019. – Vol. 30, № 6. – P. 14–21. DOI: 10.25318/82-003-x201900600002-eng
25. Szanton S.L., Gill J.M., Allen J.K. Allostatic load: a mechanism of socioeconomic health disparities? // *Biol. Res. Nurs.* – 2005. – Vol. 7, № 1. – P. 7–15. DOI: 10.1177/1099800405278216
26. Socio-economic differentials in peripheral biology: cumulative allostatic load / T. Seeman, E. Epel, T. Gruenewald, A. Karlamangla, B.S. McEwen // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1186. – P. 223–239. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05341.x
27. Johnson S.C., Cavallaro F.L., Leon D.A. A systematic review of allostatic load in relation to socioeconomic position: Poor fidelity and major inconsistencies in biomarkers employed // *Soc. Sci. Med.* – 2017. – Vol. 192. – P. 66–73. DOI: 10.1016/j.socscimed.2017.09.025
28. Безрукова Г.А., Микеров А.Н. Биомаркеры хронического профессионального стресса (обзор литературы) // *Гигиена и санитария.* – 2022. – Т. 101, № 6. – С. 649–654. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-649-654
29. Variation in the Calculation of Allostatic Load Score: 21 Examples from NHANES / M.T. Duong, B.A. Bingham, P.C. Aldana, S.T. Chung, A.E. Sumner // *J. Racial Ethn. Health Disparities.* – 2017. – Vol. 4, № 3. – P. 455–461. DOI: 10.1007/s40615-016-0246-8

30. Beckie T.M. A systematic review of allostatic load, health, and health disparities // *Biol. Res. Nurs.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 311–346. DOI: 10.1177/1099800412455688
31. Allostatic Load: Importance, Markers, and Score Determination in Minority and Disparity Populations / E.J. Rodriguez, E.N. Kim, A.E. Sumner, A.M. Nápoles, E.J. Pérez-Stable // *J. Urban Health.* – 2019. – Vol. 96, Suppl. 1. – P. 3–11. DOI: 10.1007/s11524-019-00345-5
32. Measuring gait speed in the out-patient clinic: methodology and feasibility / C. Karpman, N.K. Lebrasseur, Z.S. Dewey, P.J. Novotny, R.P. Benzo // *Respir. Care.* – 2014. – Vol. 59, № 4. – P. 531–537. DOI: 10.4187/respcare.02688
33. Оценка мышечной силы с помощью кистевой динамометрии в российской популяции среднего и пожилого возраста и ее ассоциации с показателями здоровья / А.В. Капустина, С.А. Шальнова, В.А. Куценко, А.В. Концевая, Г.Е. Свинин, Г.А. Муромцева, Ю.А. Баланова, С.Е. Евстифеева [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2023. – Т. 22, № 8S. – С. 3792. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3792
34. Allostatic load and subsequent all-cause mortality: which biological markers drive the relationship? Findings from a UK birth cohort / R. Castagné, V. Garès, M. Karimi, M. Chadeau-Hyam, P. Vineis, C. Delpierre, M. Kelly-Irving, Lifepath Consortium // *Eur. J. Epidemiol.* – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 441–458. DOI: 10.1007/s10654-018-0364-1
35. Mauss D., Jarczok M.N., Fischer J.E. A streamlined approach for assessing the Allostatic Load Index in industrial employees // *Stress.* – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 475–483. DOI: 10.3109/10253890.2015.1040987
36. Allostatic load scoring using item response theory / S.H. Liu, R.P. Juster, K. Dams-O'Connor, J. Spicer // *Compr. Psychoneuroendocrinol.* – 2020. – Vol. 5. – P. 100025. DOI: 10.1016/j.cpnec.2020.100025
37. Stacey N.D. Allostatic load: Developmental and conceptual considerations in a multi-system physiological indicator of chronic stress exposure // *Dev. Psychobiol.* – 2021. – Vol. 63, № 5. – P. 825–836. DOI: 10.1002/dev.22107
38. Beese S., Postma J., Graves J.M. Allostatic Load Measurement: A Systematic Review of Reviews, Database Inventory, and Considerations for Neighborhood Research // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2022. – Vol. 19, № 24. – P. 17006. DOI: 10.3390/ijerph192417006
39. McLoughlin S., Kenny R.A., McCrory C. Does the choice of Allostatic Load scoring algorithm matter for predicting age-related health outcomes? // *Psychoneuroendocrinology.* – 2020. – Vol. 120. – P. 104789. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104789
40. Social relationships, neighbourhood poverty and cumulative biological risk: findings from a multi-racial US urban community / A.M.W. LeBrón, A.J. Schulz, G.B. Mentz, B.A. Israel, C.A. Stokes // *J. Biosoc. Sci.* – 2019. – Vol. 51, № 6. – P. 799–816. DOI: 10.1017/S002193201900004X
41. Juster R.P., McEwen B.S., Lupien S.J. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2010. – Vol. 35, № 1. – P. 2–16. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002
42. Piazza J.R., Stawski R.S., Sheffler J.L. Age, Daily Stress Processes, and Allostatic Load: A Longitudinal Study // *J. Aging Health.* – 2019. – Vol. 31, № 9. – P. 1671–1691. DOI: 10.1177/0898264318788493
43. Sociodemographic, behavioral and genetic determinants of allostatic load in a Swiss population-based study / D. Petrovic, E. Pivin, B. Ponte, N. Dhayat, M. Pruijm, G. Ehret, D. Ackermann, I. Guessous [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2016. – Vol. 67. – P. 76–85. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.02.003
44. Igboanugo S., Mielke J. The allostatic load model: a framework to understand the cumulative multi-system impact of work-related psychosocial stress exposure among firefighters // *Health Psychol. Behav. Med.* – 2023. – Vol. 11, № 1. – P. 2255026. DOI: 10.1080/21642850.2023.2255026
45. Daly M., Sutin A.R., Robinson E. Perceived Weight Discrimination Mediates the Prospective Association Between Obesity and Physiological Dysregulation: Evidence From a Population-Based Cohort // *Psychol. Sci.* – 2019. – Vol. 30, № 7. – P. 1030–1039. DOI: 10.1177/0956797619849440
46. Childhood adversity, allostatic load, and adult mental health: Study protocol using the Avon Longitudinal Study of Parents and Children birth cohort / S. Finlay, R.P. Juster, O. Adegboye, D. Rudd, B. McDermott, Z. Sarnyai // *Front. Psychiatry.* – 2023. – Vol. 13. – P. 976140. DOI: 10.3389/fpsy.2022.976140
47. Cumulative biological risk and socio-economic differences in mortality: MacArthur studies of successful aging / T.E. Seeman, E. Crimmins, M.-H. Huang, B. Singer, A. Bucur, T. Gruenewald, L.F. Berkman, D.B. Reuben // *Soc. Sci. Med.* – 2004. – Vol. 58, № 10. – P. 1985–1997. DOI: 10.1016/S0277-9536(03)00402-7
48. Social status and biological: the "status syndrome" and allostatic load / M. Seeman, S. Stein Merkin, A. Karlamangla, B. Koretz, T. Seeman // *Soc. Sci. Med.* – 2014. – Vol. 118. – P. 143–151. DOI: 10.1016/j.socscimed.2014.08.002
49. Robertson T., Watts E. The importance of age, sex and place in understanding socioeconomic inequalities in allostatic load: Evidence from the Scottish Health Survey (2008–2011) // *BMC Public Health.* – 2016. – Vol. 16. – P. 126. DOI: 10.1186/s12889-016-2796-4
50. Life-course accumulation of neighborhood disadvantage and allostatic load: empirical integration of three social determinants of health frameworks / P.E. Gustafsson, M. San Sebastian, U. Janlert, T. Theorell, H. Westerlund, A. Hammarström // *Am. J. Public Health.* – 2014. – Vol. 104, № 5. – P. 904–910. DOI: 10.2105/AJPH.2013.301707
51. Allostatic load and women's brain health: A systematic review / P. Kerr, S. Kheloui, M. Rossi, M. Désilets, R.-P. Juster // *Front. Neuroendocrinol.* – 2020. – Vol. 59. – P. 100858. DOI: 10.1016/j.yfrne.2020.100858
52. Sex Differences in Coronary Atherosclerosis / Y. Sato, R. Kawakami, A. Sakamoto, A. Cornelissen, M. Mori, K. Kawai, S. Ghosh, M.E. Romero [et al.] // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 23–32. DOI: 10.1007/s11883-022-00980-5
53. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396, № 10258. – P. 1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2

Безрукова Г.А., Микеров А.Н., Новикова Т.А. Методические аспекты использования анализа аллостатической нагрузки в оценке здоровья работающего населения в условиях воздействия производственных факторов (аналитический обзор) // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 3. – С. 155–166. DOI: 10.21668/health.risk/2024.3.16



METHODOLOGICAL ASPECTS OF USING ALLOSTATIC LOAD ANALYSIS IN ASSESSING HEALTH OF WORKING POPULATION EXPOSED TO ADVERSE OCCUPATIONAL FACTORS (ANALYTICAL REVIEW)

G.A. Bezrukova¹, A.N. Mikerov^{1,2}, T.A. Novikova¹

¹Saratov Hygiene Medical Research Center, 1A Zarechnaya St., Saratov, 410022, Russian Federation

²Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bol'shaya Kazachaya St., Saratov, 410012, Russian Federation

Preventive medicine of pathogenetically based technologies for prenosological diagnostics of health risks at the stage of reversible physiological dysregulation is being introduced into practice as a relevant strategy for preserving population. It provides suitable conditions for timely prevention of chronic diseases and reducing risks of premature mortality among working age population. Using resources of the scientific information systems CyberLeninka, eLibrary, PubMed and Google scholar, the authors analyzed and summarized scientific literature data on methodological aspects and problems related to practical application of the concept of allostasis and allostatic load (AL) in assessing and predicting health risks for working population

The review focuses on the main causes of physiological dysregulation leading to AL formation under environmental exposures, including occupational ones; presents the most popular biomarkers of the functional state of the neuroendocrine, immune-inflammatory, cardiovascular and metabolic systems included in the sets of variables for determining the AL index. The review also provides the description of the most common algorithms for calculating the AL index used in preventive examinations of workers and highlights methodological approaches to the correction of AL values with regular intake of medicines. The sex-specific age dynamics of AL is presented; attention is drawn to the aggravating effect produced on AL by negative behavioral factors.

The review shows that it is still difficult to introduce this methodology into routine practices of preventive medical examinations of working population despite the proven diagnostic and prognostic significance of the prenosological diagnosis of health disorders based on AL. This is mostly due to lack of consensus on standardized approaches to creating sets of biomarker scales and a method for calculating the AL index, as well as considering the sex factor and contribution of therapeutic effects to cumulative assessment of risks of developing physiological dysfunctions.

Keywords: homeostasis, allostasis, allostatic load, allostasis biomarkers, allostatic load index, prenosological diagnostics, working population, working conditions, adaptation, occupational stress.

References

1. Felknor S.A., Streit J.M.K., McDaniel M., Schulte P.A., Chosewood L.C., Delclos G.L., On Behalf Of The Workshop Presenters And Participants. How Will the Future of Work Shape OSH Research and Practice? A Workshop Summary. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 11, pp. 5696. DOI: 10.3390/ijerph18115696
2. Tamers S.L., Streit J., Pana-Cryan R., Ray T., Syron L., Flynn M.A., Castillo D., Roth G. [et al.]. Envisioning the future of work to safeguard the safety, health, and well-being of the workforce: A perspective from the CDC's National Institute for Occupational Safety and Health. *Am. J. Ind. Med.*, 2020, vol. 63, no. 12, pp. 1065–1084. DOI: 10.1002/ajim.23183
3. Apostolopoulos Y., Sönmez S., Thiese M.S., Gallos L.K. The indispensable whole of work and population health: How the working life exposome can advance empirical research, policy, and action. *Scand. J. Work Environ. Health*, 2024, vol. 50, no. 2, pp. 83–95. DOI: 10.5271/sjweh.4130
4. Magnavita N., Chirico F. New and Emerging Risk Factors in Occupational Health. *Appl. Sci.*, 2022, vol. 10, no. 24, pp. 8906. DOI: 10.3390/app10248906
5. Salvagioni D.A.J., Melanda F.N., Mesas A.E., González A.D., Gabani F.L., de Andrade S.M. Physical, Psychological and Occupational Consequences of Job Burnout: A Systematic Review of Prospective Studies. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 10, pp. e0185781. DOI: 10.1371/journal.pone.0185781

© Bezrukova G.A., Mikerov A.N., Novikova T.A., 2024

Galina A. Bezrukova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Chief Researcher of the Department of Occupational Medicine (e-mail: bezrukovagala@yandex.ru; tel.: +7 (917) 317-61-90; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6254-3506>).

Anatoly N. Mikerov – Doctor of Biological Sciences, Head (e-mail: a_mikerov@mail.ru; tel.: +7 (495) 292-78-90; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0670-7918>).

Tamara A. Novikova – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Occupational Hygiene (e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru; tel.: +7 (495) 292-78-90; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1463-0559>).

6. Lukan J., Bolliger L., Pauwels N.S., Luštrek M., De Bacquer D., Clays E. Work environment risk factors causing day-to-day stress in occupational settings: a systematic review. *BMC Public Health*, 2022, vol. 22, no. 1, pp. 240. DOI: 10.1186/s12889-021-12354-8
7. Zaitseva N.V., Kiryanov D.A., Zemlyanova M.A., Goryaev D.V., Ustinova O.Yu., Shur P.Z. Conceptual foundations of a corporate intelligent risk-based system for analysis, prediction and prevention of occupational and work-related health disorders of workers. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 4, pp. 19–32. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.02.eng
8. Siniakova O.K., Zelenko A.V., Shcherbinskaya E.S., Siamushyna E.A. Prenosological diagnostics as the basis of health saving strategy in the organization. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*, 2018, no. 28, pp. 112–116 (in Russian).
9. Bubekova V., Meshkov A., Sitdikova I., Khuzikhanov F., Alieva G., Sitdikov A. Prenosological diagnosis as an improving element of the health care of working-age population. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2016, vol. 7, no. 6, pp. 2792–2796.
10. Bukhriyrov I.V., Kuzmina L.P., Izmerova N.I., Golovkova N.P., Nepershina O.P. Improvement of mechanisms of detecting early signs of health disorders for preservation labor longevity. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2022, vol. 62, no. 6, pp. 377–387. DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-6-377-387 (in Russian).
11. Guidi J., Lucente M., Sonino N., Fava G.A. Allostatic Load and Its Impact on Health: A Systematic Review. *Psychother. Psychosom.*, 2021, vol. 90, no. 1, pp. 11–27. DOI: 10.1159/000510696
12. Esser A., Kraus T., Tautz A., Minten H., Lang J. Building an allostatic load index from data of occupational medical checkup examinations: a feasibility study. *Stress*, 2019, vol. 22, no. 1, pp. 9–16. DOI: 10.1080/10253890.2018.1492537
13. Mauss D., Li J., Schmidt B., Angerer P., Jarczok M.N. Measuring allostatic load in the workforce: a systematic review. *Ind. Health*, 2015, vol. 53, no. 1, pp. 5–20. DOI: 10.2486/indhealth.2014-0122
14. Mauss D., Li J., Schmidt B., Angerer P., Jarczok M.N. Arbeitsbedingter Stress und der Allostatic Load Index – eine systematische Übersichtsarbeit [Work-related Stress and the Allostatic Load Index – A Systematic Review]. *Gesundheitswesen*, 2017, vol. 79, no. 12, pp. e134–e144. DOI: 10.1055/s-0035-1555951 (in German).
15. McCrory C., McLoughlin S., Layte R., NiCheallaigh C., O'Halloran A.M., Barros H., Berkman L.F., Bochud M. [et al.]. Towards a consensus definition of allostatic load: a multi-cohort, multi-system, multi-biomarker individual participant data (IPD) meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 2023, vol. 153, pp. 106117. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2023.106117
16. Ramsay D.S., Woods S.C. Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation. *Psychol. Rev.*, 2014, vol. 121, no. 2, pp. 225–247. DOI: 10.1037/a0035942
17. Pridham G., Rutenberg A.D. Network dynamical stability analysis reveals key "allostatic" natural variables that erode homeostasis and drive age-related decline of health. *Sci. Rep.*, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 22140. DOI: 10.1038/s41598-023-49129-7
18. Edes A.N., Crews D.E. Allostatic load and biological anthropology. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 2017, vol. 162, suppl. 63, pp. 44–70. DOI: 10.1002/ajpa.23146
19. Karatsoreos I.N., McEwen B.S. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn. Sci.*, 2011, vol. 15, no. 12, pp. 576–584. DOI: 10.1016/j.tics.2011.10.005
20. 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.*, 2008, vol. 583, no. 2–3, pp. 174–185. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.11.071
21. McEwen B.S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*, 2017, vol. 1, pp. 2470547017692328. DOI: 10.1177/2470547017692328
22. Agorastos A., Chrousos G.P. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol. Psychiatry*, 2022, vol. 27, no. 1, pp. 502–513. DOI: 10.1038/s41380-021-01224-9
23. Parker H.W., Abreu A.M., Sullivan M.C., Vadiveloo M.K. Allostatic load as a predictor of all-cause and cause-specific mortality in the general population: Evidence from the Scottish Health Survey. *Am. J. Prev. Med.*, 2022, vol. 63, no. 1, pp. 131–140. DOI: 10.1016/j.amepre.2022.02.003
24. Thomson E.M., Kalayci H., Walker M. Cumulative toll of exposure to stressors in Canadians: An allostatic load profile. *Health Rep.*, 2019, vol. 30, no. 6, pp. 14–21. DOI: 10.25318/82-003-x201900600002-eng
25. Szanton S.L., Gill J.M., Allen J.K. Allostatic load: a mechanism of socioeconomic health disparities? *Biol. Res. Nurs.*, 2005, vol. 7, no. 1, pp. 7–15. DOI: 10.1177/1099800405278216
26. Seeman T., Epel E., Gruenewald T., Karlamangla A., McEwen B.S. Socio-economic differentials in peripheral biology: cumulative allostatic load. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2010, vol. 1186, pp. 223–239. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05341.x
27. Johnson S.C., Cavallaro F.L., Leon D.A. A systematic review of allostatic load in relation to socioeconomic position: Poor fidelity and major inconsistencies in biomarkers employed. *Soc. Sci. Med.*, 2017, vol. 192, pp. 66–73. DOI: 10.1016/j.socscimed.2017.09.025
28. Bezrukova G.A., Mikerov A.N. Biomarkers of chronic occupational stress (literature review). *Gigiena i sanitariya*, 2022, vol. 101, no. 6, pp. 649–654. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-649-654 (in Russian).
29. Duong M.T., Bingham B.A., Aldana P.C., Chung S.T., Sumner A.E. Variation in the Calculation of Allostatic Load Score: 21 Examples from NHANES. *J. Racial Ethn. Health Disparities*, 2017, vol. 4, no. 3, pp. 455–461. DOI: 10.1007/s40615-016-0246-8
30. Beckie T.M. A systematic review of allostatic load, health, and health disparities. *Biol. Res. Nurs.*, 2012, vol. 14, no. 4, pp. 311–346. DOI: 10.1177/1099800412455688
31. Rodriguez E.J., Kim E.N., Sumner A.E., Nápoles A.M., Pérez-Stable E.J. Allostatic Load: Importance, Markers, and Score Determination in Minority and Disparity Populations. *J. Urban Health*, 2019, vol. 96, suppl. 1, pp. 3–11. DOI: 10.1007/s11524-019-00345-5
32. Karpman C., Lebrasseur N.K., Depew Z.S., Novotny P.J., Benzo R.P. Measuring gait speed in the out-patient clinic: methodology and feasibility. *Respir. Care*, 2014, vol. 59, no. 4, pp. 531–537. DOI: 10.4187/respcare.02688
33. Kapustina A.V., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Kontsevaya A.V., Svinin G.E., Muromtseva G.A., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.T. [et al.]. Assessment of muscle strength using handgrip test in a middle-aged and elderly Russian population and

its association with health characteristics. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2023, vol. 22, no. 8S, pp. 3792. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3792 (in Russian).

34. Castagné R., Garès V., Karimi M., Chadeau-Hyam M., Vineis P., Delpierre C., Kelly-Irving M., Lifepath Consortium. Allostatic load and subsequent all-cause mortality: which biological markers drive the relationship? Findings from a UK birth cohort. *Eur. J. Epidemiol.*, 2018, vol. 33, no. 5, pp. 441–458. DOI: 10.1007/s10654-018-0364-1

35. Mauss D., Jarczok M.N., Fischer J.E. A streamlined approach for assessing the Allostatic Load Index in industrial employees. *Stress*, 2015, vol. 18, no. 4, pp. 475–483. DOI: 10.3109/10253890.2015.1040987

36. Liu S.H., Juster R.-P., Dams-O'Connor K., Spicer J. Allostatic load scoring using item response theory. *Compr. Psychoneuroendocrinol.*, 2020, vol. 5, pp. 100025. DOI: 10.1016/j.cpnec.2020.100025

37. Stacey N.D. Allostatic load: Developmental and conceptual considerations in a multi-system physiological indicator of chronic stress exposure. *Dev. Psychobiol.*, 2021, vol. 63, no. 5, pp. 825–836. DOI: 10.1002/dev.22107

38. Beese S., Postma J., Graves J.M. Allostatic Load Measurement: A Systematic Review of Reviews, Database Inventory, and Considerations for Neighborhood Research. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022, vol. 19, no. 24, pp. 17006. DOI: 10.3390/ijerph192417006

39. McLoughlin S., Kenny R.A., McCrory C. Does the choice of Allostatic Load scoring algorithm matter for predicting age-related health outcomes? *Psychoneuroendocrinology*, 2020, vol. 120, pp. 104789. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104789

40. LeBrón A.M.W., Schulz A.J., Mentz G.B., Israel B.A., Stokes C.A. Social relationships, neighbourhood poverty and cumulative biological risk: findings from a multi-racial US urban community. *J. Biosoc. Sci.*, 2019, vol. 51, no. 6, pp. 799–816. DOI: 10.1017/S002193201900004X

41. Juster R.P., McEwen B.S., Lupien S.J. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2010, vol. 35, no. 1, pp. 2–16. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002

42. Piazza J.R., Stawski R.S., Sheffler J.L. Age, Daily Stress Processes, and Allostatic Load: A Longitudinal Study. *J. Aging. Health*, 2019, vol. 31, no. 9, pp. 1671–1691. DOI: 10.1177/0898264318788493

43. Petrovic D., Pivin E., Ponte B., Dhayat N., Pruijm M., Ehret G., Ackermann D., Guessous I. [et al.]. Sociodemographic, behavioral and genetic determinants of allostatic load in a Swiss population-based study. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, vol. 67, pp. 76–85. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.02.003

44. Igboanugo S., Mielke J. The allostatic load model: a framework to understand the cumulative multi-system impact of work-related psychosocial stress exposure among firefighters. *Health Psychol. Behav. Med.*, 2023, vol. 11, no. 1, pp. 2255026. DOI: 10.1080/21642850.2023.2255026

45. Daly M., Sutin A.R., Robinson E. Perceived Weight Discrimination Mediates the Prospective Association Between Obesity and Physiological Dysregulation: Evidence From a Population-Based Cohort. *Psychol. Sci.*, 2019, vol. 30, no. 7, pp. 1030–1039. DOI: 10.1177/0956797619849440

46. Finlay S., Juster R.P., Adegboye O., Rudd D., McDermott B., Sarnyai Z. Childhood adversity, allostatic load, and adult mental health: Study protocol using the Avon Longitudinal Study of Parents and Children birth cohort. *Front. Psychiatry*, 2023, vol. 13, pp. 976140. DOI: 10.3389/fpsy.2022.976140

47. Seeman T.E., Crimmins E., Huang M.-H., Singer B., Bucur A., Gruenewald T., Berkman L.F., Reuben D.B. Cumulative biological risk and socio-economic differences in mortality: MacArthur studies of successful aging. *Soc. Sci. Med.*, 2004, vol. 58, no. 10, pp. 1985–1997. DOI: 10.1016/S0277-9536(03)00402-7

48. Seeman M., Stein Merkin S., Karlamangla A., Koretz B., Seeman T. Social status and biological dysregulation: the "status syndrome" and allostatic load. *Soc. Sci. Med.*, 2014, vol. 118, pp. 143–151. DOI: 10.1016/j.socscimed.2014.08.002

49. Robertson T., Watts E. The importance of age, sex and place in understanding socioeconomic inequalities in allostatic load: Evidence from the Scottish Health Survey (2008–2011). *BMC Public Health*, 2016, vol. 16, pp. 126. DOI: 10.1186/s12889-016-2796-4

50. Gustafsson P.E., San Sebastian M., Janlert U., Theorell T., Westerlund H., Hammarström A. Life-course accumulation of neighborhood disadvantage and allostatic load: empirical integration of three social determinants of health frameworks. *Am. J. Public Health*, 2014, vol. 104, no. 5, pp. 904–910. DOI: 10.2105/AJPH.2013.301707

51. Kerr P., Kheloui S., Rossi M., Désilets M., Juster R.-P. Allostatic load and women's brain health: A systematic review. *Front. Neuroendocrinol.*, 2020, vol. 59, pp. 100858. DOI: 10.1016/j.yfrne.2020.100858

52. Sato Y., Kawakami R., Sakamoto A., Cornelissen A., Mori M., Kawai K., Ghosh S., Romero M.E. [et al.]. Sex Differences in Coronary Atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2022, vol. 24, no. 1, pp. 23–32. DOI: 10.1007/s11883-022-00980-5

53. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2020, vol. 396, no. 10258, pp. 1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2

Bezrukova G.A., Mikerov A.N., Novikova T.A. Methodological aspects of using allostatic load analysis in assessing health of working population exposed to adverse occupational factors (analytical review). Health Risk Analysis, 2024, no. 3, pp. 155–166. DOI: 10.21668/health.risk/2024.3.16.eng

Получена: 12.08.2024

Одобрена: 19.09.2024

Принята к публикации: 23.09.2024