

Дегтярёв Е.Н.¹, Шифман Е.М.², Тихова Г.П.³

Уровень альфа-амилазы слюны как показатель стресса у беременных

¹ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», Областной перинатальный центр, 675028, Благовещенск;

²ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского», 129110, Москва;

³ГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет (ПетрГУ)», 185910, Петрозаводск

Стресс во время беременности приводит к ухудшению исходов родов. В связи с чем есть необходимость в разработке неинвазивного и простого в применении способа объективной оценки исходного состояния стресса перед выполнением процедуры. Компонент слюны, альфа-амилаза (ААС), секретируемая после активации β-адренергических рецепторов, рассматривается как уровень эндогенной активности симпатической нервной системы.

Цель исследования – разработка неинвазивного и доступного способа объективной оценки наличия стресса.

Материалы и методы. На базе Амурского областного перинатального центра было проведено пилотное проспективное observational исследование по изучению динамики концентрации ААС в слюне рожениц в зависимости от уровня стресса, а также исследование связи полученных значений ААС с оценкой по ВАШ и с вербальными субъективными оценками пациенток (СОТ). Было отобрано 30 пациенток в возрасте от 20 до 41 года. Определение уровня α-амилазы проводилось аппаратом Labio200 фирмы Mindray с использованием реагента alfa-AMY, кинетическим методом на фотометрических системах. Забор слюны осуществлялся трижды: в покое, перед выполнением анестезии и в течение часа после родоразрешения. Методика определения вербальной субъективной оценки уровня тревоги (СОТ) – пациентка сама оценивает свой уровень тревоги: нет переживаний, легкий, умеренный и интенсивный стресс.

Результаты. Средние уровни ААС у беременных коррелируют с СОТ на каждом этапе забора проб. Исследования связи среднего уровня ААС с оценкой ВАШ после родов, проведенные в группах, полученных стратификацией по наличию/отсутствию любой патологии (соматической, гинекологической, осложненной беременности), показывают схожую нелинейную зависимость этих двух показателей.

Заключение. Определение уровня ААС является простым и неинвазивным способом объективной оценки наличия стресса у беременных. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения и использования в практике данного метода оценки стресса.

Ключевые слова: стресс у беременных, α-амилаза слюны.

Для цитирования: Дегтярёв Е.Н., Шифман Е.М., Тихова Г.П. Уровень альфа-амилазы слюны как показатель стресса у беременных. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2017; 11(1): 22–28. DOI: 10.18821/1993-6508-2017-11-1-22-28.

Для корреспонденции: Дегтярёв Евгений Николаевич, врач высшей категории отделения анестезиологии и реанимации акушерского стационара ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», Областной перинатальный центр, 675028, Благовещенск. E-mail: dormicumtrade@gmail.com

Degtyarev E.N.¹, Shifman E.M.², Tikhova G.P.³

SALIVARY ALPHA-AMYLASE AS AN INDICATOR OF STRESS IN PREGNANT WOMEN

¹Amur Regional Clinical Hospital, Regional Perinatal Centre, 675028, Blagoveshchensk, Russian Federation;

²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Moscow, Russian Federation;

³Petrozavodsk State University (PetrSU), 185910, Petrozavodsk, Russian Federation

Acute or chronic stress during pregnancy and before spinal anesthesia (SA) for cesarean section (SC) causes poor birth outcomes. So it seems important to find objective and non-invasive measure of stress intensity in order to predict and prevent adverse events during labor.

The goal of the study was to develop non-invasive and accessible method for objective estimating of stress presence and intensity.

Material and Methods. Prospective observational study was conducted in order to estimate significance and magnitude of changing of salivary α-amylase level (AAC) in pregnant woman before and after SC performed under SA and to study its relationship with stress intensity. The study included 30 women, 20–41 years old, full-term pregnancy, undergoing CS under SA. Saliva sampling was followed by registering of patient's estimate of current stress intensity, from 0 (no stress) to 3 (intensive stress). AAC (ME/l) was defined using automatic biochemical analyzer Labio 200 (Mindray). The saliva sampling and stress intensity estimating was performed 3 times: at baseline (in the ward after admission), on the operating table immediately before performing of SA and during 1st hour after delivery. Data analysis included descriptive statistics, ANOVA and χ^2 -criteria.

Results. The AAC mean values differ significantly among 3 sampling points. The AAC mean after CS was lower than before labour but didn't equal baseline level. The highest mean of patient's estimate of current stress intensity was revealed before CS. The higher AAC value corresponds to the higher grade of patient's stress intensity estimate. The results of our study supposed non-linear relationship between AAC and VAS estimation of postoperative pain.

Conclusion. The AAC has relationship with stress intensity and postoperative VAS estimate in pregnant women undergoing CS under SA. This biomarker is simple objective and non-invasive measure of the patient's stress intensity before delivery and postpartum. Further clinical studies are required to enhance proposed method of objective and non-invasive estimation of stress intensity in before labor and postpartum.

Key words: *stress in pregnancy, salivary α -amylase.*

For citation: Degtyarev E.N., Shifman E.M., Tikhova G.P. Salivary alpha-amylase as an indicator of stress in pregnant women. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management)* 2017; 11(1): 22–28. (In Russ.). DOI: 10.18821/1993-6508-2017-11-1-22-28.

For correspondence: Evgeniy N. Degtyarev, MD, physician of the Department of anesthesiology and intensive care at maternity obstetric service, ¹Amur Regional Clinical Hospital, Regional Perinatal Centre, 675028 Blagoveshchensk, Russian Federation. E-mail: dormicumtrade@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

*Received 27 October 2016
Accepted 10 December 2016*

Хронический стресс во время беременности приводит к ухудшению исходов родов как для матери, так и для ребенка [1]. Кроме того, острый стресс, возникающий непосредственно перед спинальной анестезией во время кесарева сечения, может способствовать возникновению артериальной гипотонии [2]. Существует мнение, что повышенная симпатическая активность до операции кесарева сечения, измеряемая вариабельностью сердечного ритма, связана с артериальной гипотонией как проявлением еще большей симпатической блокады развивающейся во время спинальной анестезии [3-5]. В связи с чем есть необходимость в разработке неинвазивного и простого в применении способа объективной оценки исходного состояния стресса перед выполнением процедуры.

Известны различные методики определения уровня тревоги у пациентов, такие как шкала тревоги Спилбергера и шкала Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [6]. Все они являются информативными способами самооценки уровня тревожности в данный момент. Суть их заключается в том, что шкалу необходимо заполнить за 10–15 мин самостоятельно. К сожалению, это невозможно провести на операционном столе непосредственно перед операцией кесарева сечения. Гемодинамические изменения, вызванные стрессом, такие как тахикардия, могут быть ненадежными у беременных из-за ослабления хронотропного ответа на эндогенные катехоламины и β -адренергические агенты, наблюдаемого во время беременности, а также побочные эффекты от препаратов, которые принимает пациент [7, 8].

Компоненты слюны, такие как альфа-амилаза (ААС), недавно приобрели интерес в качестве неинвазивных показателей, связанных со стрессом. ААС – один из главных белков слюны, секретлируемый высококодифференцированными эпителиальными ацинарными клетками слюнных желез, после активации β -адренергических рецепторов.

Рассматривается как уровень эндогенной активности симпатической нервной системы [9, 10]. ААС была предложена в качестве биомаркера стресса в экстремальных спортивных мероприятиях, изучении психосоциального стресса [11]. Исследование французских ученых показало, что значительное увеличение активности ААС наблюдалось у беременных пациентов, помещенных в стрессовых условиях операционной [12].

Цель исследования: разработка неинвазивного и доступного способа объективной оценки наличия стресса.

Материалы и методы

После одобрения этическим комитетом ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» от 21 сентября 2016 г. клинического исследования по теме «Уровень альфа-амилазы слюны как показатель стресса у беременных» на базе Амурского областного перинатального центра было проведено пилотное проспективное обсервационное исследование по изучению динамики концентрации ААС в слюне рожениц в зависимости от уровня стресса, а также исследование связи полученных значений ААС с оценкой по ВАШ и с вербальными субъективными оценками пациенток. Было отобрано 30 пациенток.

Критерии включения пациенток в исследование:

1. Доношенная беременность.
2. Одноплодная беременность.
3. Плановые операции кесарева сечения.
4. Возраст от 20 до 41 года.
5. Индекс массы тела (ИМТ) менее 25.
6. Паритет беременности и родов не выше 3.

Критерии исключения:

1. Тяжелая экстрагенитальная патология.
2. Преэклампсия и эклампсия.

3. Многоплодная беременность.

Все беременные были обследованы в соответствии с приказом № 572н МЗ РФ от 01 ноября 2012 г. Методика клинического обследования включала в себя сбор анамнестических данных у рожениц, общее физикальное обследование всех органов и систем, определение индекса массы тела (ИМТ).

Конечные точки исследования

Первичные конечные точки исследования включали уровень ААС, а также вербальные субъективные оценки тревоги (СОТ) пациенток, регистрируемые у рожениц в состоянии покоя (исходный уровень), на операционном столе непосредственно перед выполнением анестезиологического пособия и в течение первого часа после родов, тогда же и проводилась оценка по ВАШ.

Методика определения ААС

Определение уровня ААС проводилось аппаратом Labio 200 фирмы Mindray с использованием реагента alfa-AMY, кинетическим методом на фотометрических системах. Метод соответствует рекомендациям IFCC (Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины).

Забор слюны осуществлялся трижды:

1-й – в покое, на следующий день после госпитализации, исключив эмоции первого дня пребывания в стационаре. Проводился не ранее чем через 2 ч после приема пищи, т.к. непосредственно прием пищи вызывает повышение уровня ААС в слюне, в первой половине дня, последнее необходимо для исключения суточных колебаний уровня амилазы, т.к. есть исследования о диурнальных циклах ААС в слюне [13]. Предварительно рот полоскали чистой водой, не сглатывая, собирали в ротовой полости слюну и выплевывали ее в пробирку. В это же время вербально оценивалась СОТ.

2-й – проводился таким же способом на операционном столе, непосредственно перед выполнением анестезиологического пособия, аналогично проводилась самооценка СОТ.

3-й – СОТ и ВАШ проводились через 2 ч после родоразрешения.

Методика определения вербальной субъективной оценки уровня тревоги (СОТ)

Мы предлагали пациенткам самим оценить свой уровень тревоги: нет переживаний – 0, испытываю легкий стресс – 1, испытываю умеренный стресс – 2, интенсивный стресс – 3.

Методы статистической обработки данных включали:

- для проверки гипотезы различия средних – одномерный дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Стьюдента Т;
- для проверки гипотезы различия выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, критерий χ^2 .

Уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Результаты

В ходе проводимого исследования было обследовано 30 пациенток в возрасте от 20 до 41 года с ИМТ менее 25, родившие в срок одного ребенка, без осложнений. Паритет беременности и родов не превышал 3. Соматически все пациентки были здоровы. Основными показаниями к плановому оперативному родоразрешению явились: наличие рубца на матке (после кесарева сечения, консервативной

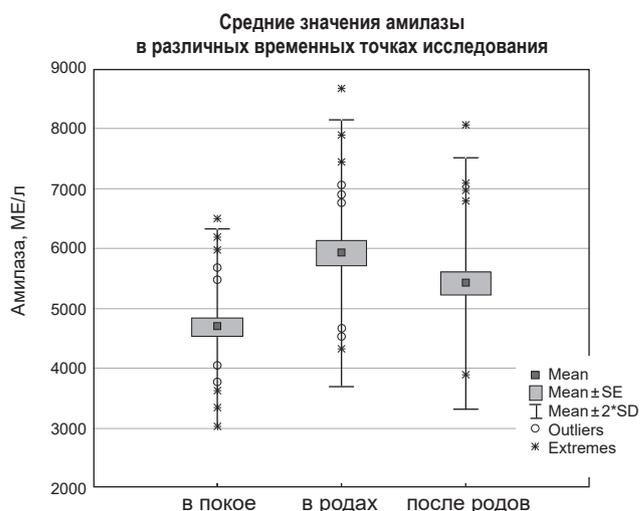


Рис. 1. Изменение средних значений амилазы в зависимости от времени забора проб

Picture 1. The changing of mean values of α -amylase related to the time of sampling

Таблица 1. Различие средних значений амилазы у пациенток в различных временных точках наблюдения

Table 1. The difference of mean values of ACC of patients in different time points of observation

Амилаза	n	M \pm m, ME/л	Min, ME/л	Max, ME/л	P (ANOVA)
В покое	30	4689,7 \pm 150,4	3028	6500	<0,00001
В родах	30	5926,0 \pm 202,8	4320	8661	
После родов	30	5419,5 \pm 191,3	3888	8056	

Таблица 2. Различие средних значений COT у пациенток в различных временных точках наблюдения

Table 2. The difference of mean values of Subjective Estimation of Anxiety in different time points of observation

COT	n	M ± m	Min	Max	P (c ²)
В покое	30	1,9 ± 0,1	1	3	<0,00001
В родах	30	2,8 ± 0,1	2	3	
После родов	30	1,9 ± 0,2	0	3	

Таблица 3. Рост уровня амилазы в % относительно исходного (в покое) у пациенток в родах и после родов

Table 3. The increase of amylase level in % of baseline (in a non-stressful condition) in patients during and after labour

Рост амилазы (%)	N	M ± m, %	Min, %	Max, %	P (Т-критерий Стьюдента)
В родах	30	26,8 ± 2,3	6,8	54,9	<0,00001
После родов	30	15,6 ± 1,6	2,1	38,3	

миомэктомии) $n=18$, неправильное положение плода (ягодичное, косое) $n=5$, предлежание плаценты $n=2$, предполагаемое несоответствие размеров головки и таза матери (крупный плод и сужение размеров таза) $n=3$, совокупность показаний $n=2$.

Средние значения уровня амилазы статистически значимо различаются в покое, во время родов и после родов ($p<0,00001$). Более того, сами интервалы значений амилазы в этих 3 временных точках расходятся очень значительно.

Средние значения уровня COT статистически значимо различаются в покое, во время родов и после родов ($p<0,00001$). Со всей определенностью можно утверждать, что принятая несложная шкала оценки эмоционального состояния пациентки объективно отражает особенности этого состояния в покое, родах и после родов.

Средние значения роста уровня амилазы (в % к уровню покоя) статистически значимо различаются между собой во время родов и после родов ($p<0,00001$). Средний рост уровня амилазы во время родов статистически значимо выше по сравнению со средним приростом уровня амилазы после родов, хотя после родов уровень амилазы все же остается в среднем достоверно выше исходного уровня (в покое).

Исследование связи значений амилазы и субъективной оценки тревоги в каждой временной точке отдельно (ANOVA)

Средние уровни амилазы значимо коррелируют с оценкой COT на каждом этапе забора проб. Более

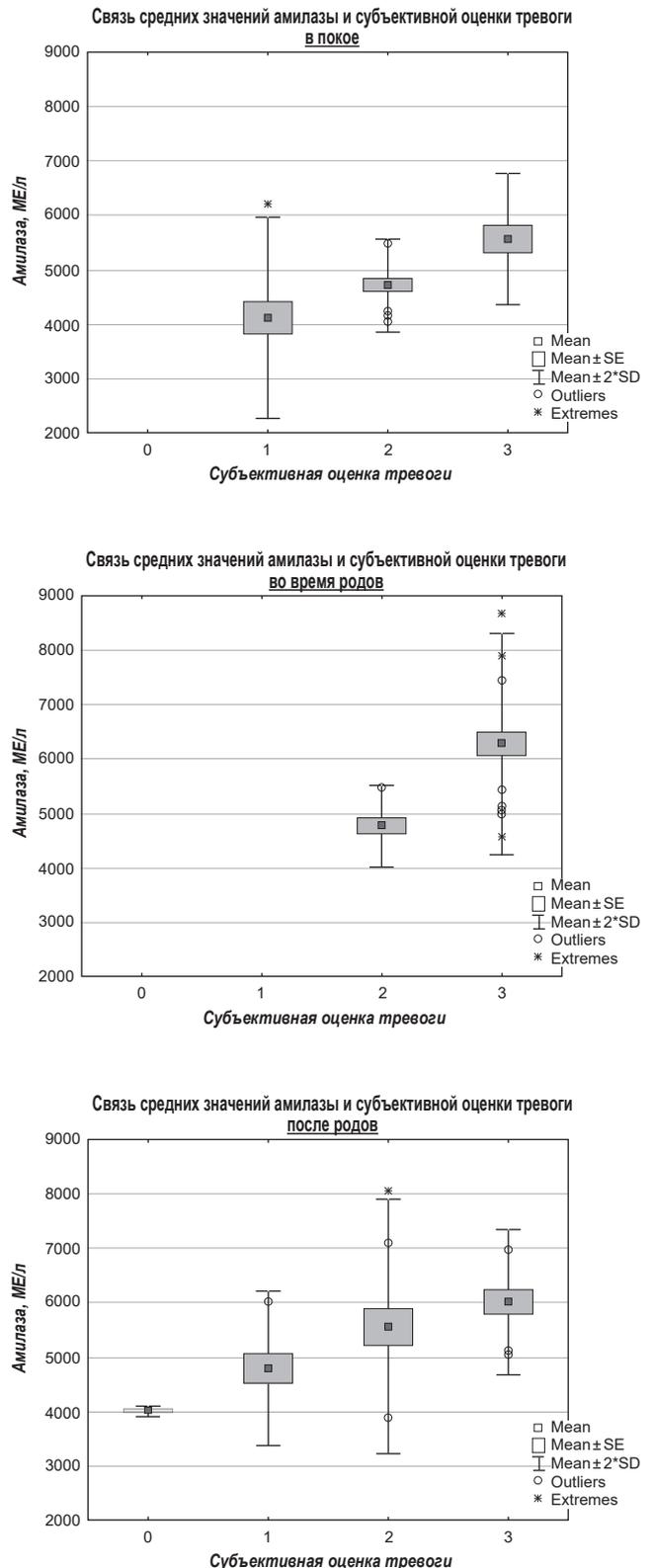


Рис. 2. Связь значений амилазы и субъективной оценки тревоги
Picture 2. The bound between amylase level and subjective estimation of anxiety

высокой оценке COT соответствует более высокий средний уровень амилазы. Наиболее ярко это различие наблюдается до и во время родов.

Нелинейная связь между уровнем амилазы в слюне и оценкой боли по ВАШ

Регрессионное уравнение для среднего значения амилазы после родов

$$Amilase = -119,7 + 2178,2 \times X - 186,9 \times X^2$$

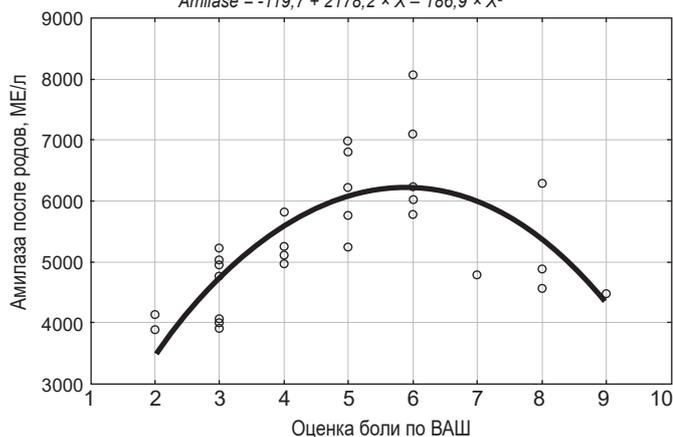


Рис. 3. Статистически значимая квадратичная зависимость среднего уровня амилазы слюны пациенток, взятой после родов, и оценки боли по ВАШ, полученной в общей группе пациенток (n=30)

Picture 3. Statistically significant nonlinear association between mean level of patients salivary amylase, sampled after delivery and VAS balls in total group of patients (n=30)

Ассоциативная связь между значениями амилазы после родов и оценками боли по ВАШ

Очень интересная связь наблюдается между измерениями амилазы после родов и баллами по ВАШ. Ее нагляднее представить графически. Зависимость нелинейная, но очень выраженная, имеет форму перевернутой параболы (рис. 3).

Значение амилазы статистически достоверно зависят от 1-й и 2-й степени оценки боли по ВАШ, все

коэффициенты полиномиального регрессионного уравнения имеют $p < 0,00001$, статистическая достоверность самого уравнения также подтверждена по критерию Фишера, $p < 0,00001$. С увеличением интенсивности боли растет и концентрация амилазы, но не бесконечно, только до 6 баллов, далее концентрация начинает снижаться.

Исследования, проведенные на выборке, стратифицированной по наличию/отсутствию любой патологии (соматической, гинекологической, осложненной беременности), показывают одну и ту же картину (рис. 3–6).

Сравнивая графики на рис. 4, можно отметить, что концентрация амилазы в группе с соматической патологией нарастает до оценки боли по ВАШ, равной 6 баллам, а затем снижается практически к минимальным значениям при наиболее сильной интенсивности боли (ВАШ = 9 баллов). В группе пациенток без соматической патологии наблюдается более мягкий вариант истощения процесса: концентрация амилазы также снижается после пика (приблизительно 6 баллов), но все же остается выше, чем при низких оценках боли. Такая же картина, более выраженная, наблюдается при сравнении групп с/без гинекологической патологии (рис. 4).

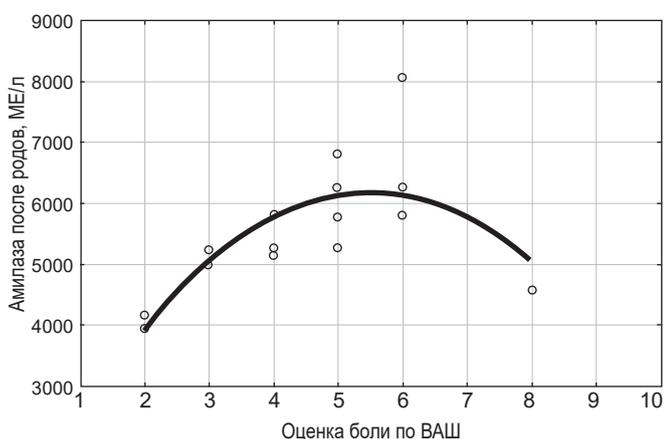
Для полноты картины приведем 2 графика по осложнениям беременности (рис. 6).

На всех графиках видно, что при низкой интенсивности боли концентрация амилазы у пациенток с осложненным соматическим, гинекологическим анамнезом, а также с осложнением беременности, несколько выше, чем у пациенток без патологий и осложнений, и при очень интенсивной боли уровень амилазы у здоровых пациенток хоть и снижается,

Группа пациенток без соматической патологии

Регрессионное уравнение для среднего значения амилазы после родов

$$Amilase = 407,4 + 2098,4 \times X - 190,3 \times X^2$$



Группа пациенток с соматической патологией

Регрессионное уравнение для среднего значения амилазы после родов

$$Amilase = -1672,6 + 2683,6 \times X - 224,5 \times X^2$$

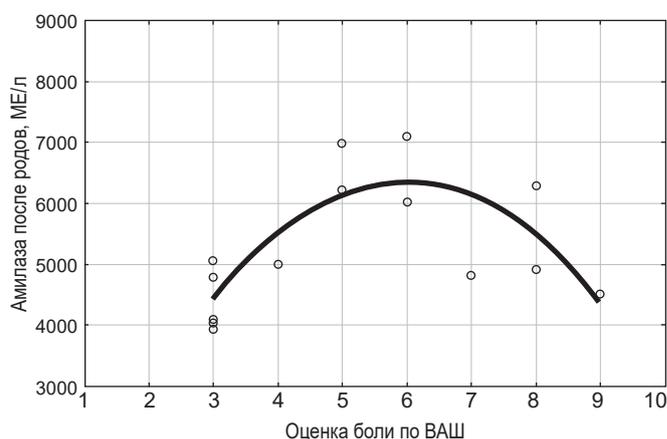


Рис. 4. Нелинейная зависимость среднего значения уровня амилазы в слюне пациентки после родов и оценки боли по ВАШ в подгруппах, стратифицированных по наличию/отсутствию соматической патологии

Picture 4. Nonlinear association between mean level of patients salivary amylase, sampled after delivery and VAS balls in subgroups of patients, stratified by presence/absence of somatic pathology

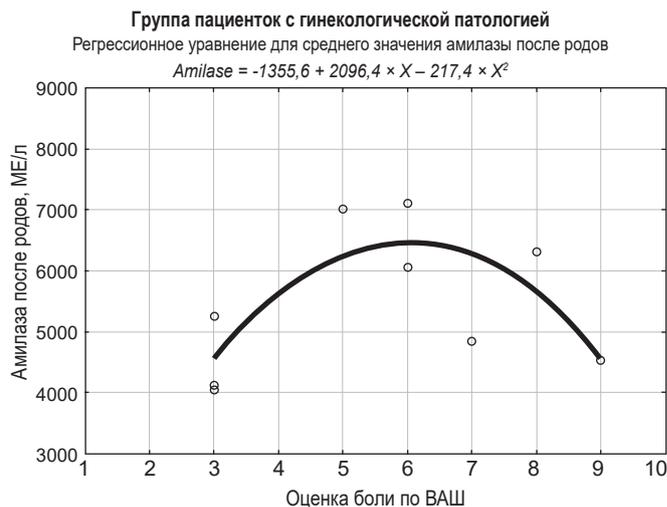
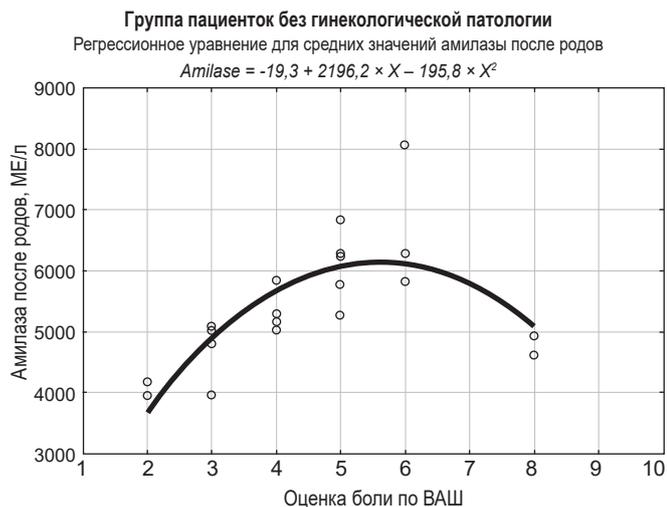


Рис. 5. Нелинейная зависимость среднего значения уровня амилазы в слюне пациентки после родов и оценки боли по ВАШ в подгруппах, стратифицированных по наличию/отсутствию гинекологической патологии

Picture 5. Nonlinear association between mean level of patients salivary amylase, sampled after delivery and VAS balls in subgroups of patients, stratified by presence/absence of gynecologic pathology

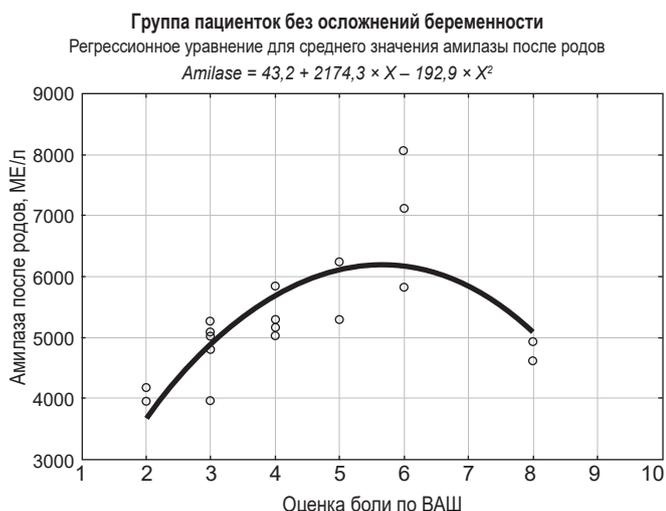


Рис. 6. Нелинейная зависимость среднего значения уровня амилазы в слюне пациентки после родов и оценки боли по ВАШ в подгруппах, стратифицированных по наличию/отсутствию осложнений беременности

Picture 6. Nonlinear association between mean level of patients salivary amylase, sampled after delivery and VAS balls in subgroups of patients, stratified by presence/absence of pregnancy complications

но все же не уравнивается с концентрацией при низкой боли, тогда как у пациенток с патологиями концентрация амилазы при очень сильной боли статистически не отличается от концентрации при слабой боли. Все эти находки повторяются и для измерений уровня амилазы до родов и во время родов.

Обсуждение

Компоненты слюны, такие как ААС, недавно приобрели интерес в качестве неинвазивных показателей, связанных со стрессом. ААС – один из

главных белков слюны, секретируемый высокодифференцированными эпителиальными ацинарными клетками слюнных желез, после активации β -адренергических рецепторов. Эти молекулы также рассматриваются как уровень эндогенной активности симпатической нервной системы [9, 10]. ААС была предложена в качестве биомаркера стресса в экстремальных спортивных мероприятиях, изучении психосоциального стресса [11]. Исследование французских ученых показало, что значительное увеличение активности ААС наблюдалось у беременных пациенток, помещенных в стрессовых условиях операционной [12].

Известны различные методики определения уровня тревоги у пациентов, такие как шкала тревоги Спилбергера или шкала Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [6]. Все они являются информативными способами самооценки уровня тревожности в данный момент. Суть их заключается в том, что шкалу необходимо заполнить за 10-15 мин самостоятельно, а это не всегда возможно провести на операционном столе непосредственно перед операцией кесарева сечения. Гемодинамические изменения, вызванные стрессом, такие как тахикардия, также не могут быть надежными у беременных из-за ослабления хронотропного ответа на эндогенные катехоламины и β -адренергические агенты, наблюдаемые во время беременности, а также побочные эффекты от препаратов, которые принимает пациент [7, 8].

В нашем исследовании средние уровни амилазы значимо коррелируют с вербальной субъективной оценкой тревоги на каждом этапе забора проб. С увеличением интенсивности боли растет и концентрация амилазы, но не бесконечно, только до 6 баллов, далее концентрация начинает снижаться. Такая форма зависимости означает, что процесс достигает точки истощения, именно истощения, а не насыщения, поскольку в случае насыщения кривая вышла бы на плато, а не снижалась. Этот феномен требует клинической интерпретации. При высокой интенсивности боли по какой-то причине концентрация амилазы падает, либо истощаются ресурсы для ее синтеза, либо переключаются метаболические пути на синтез чего-то другого. Не исключено, что последующее снижение активности амилазы иллюстрирует адаптацию к стрессу беременной женщины. Это лишь гипотезы, объективным является лишь факт, что при высокой интенсивности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде концентрация амилазы уже не отражает степень боли пациентки, но продолжает коррелировать с субъективной оценкой тревоги. Исследования, проведенные на выборке, стратифицированной по наличию/отсутствию любой патологии (соматической, гинекологической, осложненной беременности), показывают одну и ту же картину. Исследования, продолжающиеся в данный момент, позволят определить, может ли этот простой тест стать предиктором артериальной гипотонии при спинальной анестезии операции кесарева сечения.

Заключение

Считаем, что определение уровня альфа-амилазы слюны может являться простым и неинвазивным способом объективной оценки интенсивности стресса. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить клиническую возможность

интерпретации уровня альфа-амилазы слюны как биологического маркера стресса.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Talge N.M., Neal C., Glover V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2007; 48:245–61.
2. Alder J., Fink N., Bitzer J., Hosli I., Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2007; 20:189–209.
3. Martini J., Knappe S., Beesdo-Baum K., Lieb R., Wittchen H.U. Anxiety disorders before birth and self-perceived distress during pregnancy: associations with maternal depression and obstetric, neonatal and early childhood outcomes. *Early Hum. Dev.* 2010; 86:305–10.
4. Hanss R., Bein B., Francksen H. et al. Heart rate variability-guided prophylactic treatment of severe hypotension after subarachnoid block for elective caesarean delivery. *Anesthesiology.* 2006; 104:635–43.
5. Hanss R., Bein B., Weseloh H. et al. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 2006; 104:537–45.
6. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. et al. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) form Y.* Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press Inc.; 1983.
7. Gregg M.E., James J.E., Matyas T.A., Thorsteinsson E.B. Hemodynamic profile of stress-induced anticipation and recovery. *Int. J. Psychophysiol.* 1999; 34:147–62.
8. Leighton B.L., Norris M.C., DeSimone C.A., Darby M.J., Menduke H. Pre-eclamptic and healthy term pregnant patients have different chronotropic responses to isoproterenol. *Anesthesiology.* 1990; 72:392–3.
9. Nater U.M., La Marca R., Florin L. et al. Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity – associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology.* 2006; 31:49–58.
10. Chatterton Jr. R.T., Vogelsong K.M., Lu Y.C., Ellman A.B., Hudgens G.A. Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin. Physiol.* 1996; 16:433–48.
11. Chatterton Jr. R.T., Vogelsong K.M., Lu Y.C., Hudgens G.A. Hormonal responses to psychological stress in men preparing for skydiving. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82:2503–9.
12. Noto Y., Sato T., Kudo M., Kurata K., Hirota K. The relationship between salivary biomarkers and state-trait anxiety inventory score under mental arithmetic stress: a pilot study. *Anesth. Analg.* 2005; 101:1873–6.
13. Takai N., Yamaguchi M., Aragaki T., Eto K., Uchihashi K., Nishikawa Y. Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. *Arch. Oral Biol.* 2004; 49:963–8.
14. Rohleder N., Wolf J.M., Maldonado E.F., Kirschbaum C. The psychosocial stress-induced increase in salivary alpha-amylase is independent of saliva flow rate. *Psychophysiology.* 2006; 43: 645–52.
15. Guglielminotti J., Dehoux M., Mentre F., Bedairia E., Montravers P., Desmonts J.-M., Longrois D. Assessment of salivary amylase as a stress biomarker in pregnant patients. *International Journal of Obstetric Anesthesia.* 2012; 21:35–39.
16. Hanss R., Bein B., Ledowski T. et al. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean delivery. *Anesthesiology.* 2005; 102:1086–93.

Поступила 27.10.16

Принята к печати 10.12.16