



Оригинальные работы / Original papers

© А. А. Скоромец, И. С. Луцкий, 2017 г.
УДК [616.13-004.6-02:616-092.19-036.12]:616.133

А. А. Скоромец¹, И. С. Луцкий^{2*}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
² Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Донецк, Украина

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ФОРМИРОВАНИЕ РАННИХ ПРИЗНАКОВ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИЗУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ

РЕЗЮМЕ

Введение. Изучено влияние хронического стресса (ХС) на увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (КИМ) как признака бессимптомного поражения органов-мишеней при атеросклерозе.

Материал и методы. Обследованы 160 машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов (ММЛ) и 100 здоровых волонтеров. Для оценки активности стрессорных систем определяли содержание в крови стрессорных гормонов (адренокортикотропного гормона, кортизола и кортикостерона). Секреторную функцию эндотелия сосудов оценивали по продукции вазорегуляторов оксида азота и эндотелина-1. Из факторов, оказывающих влияние на функцию эндотелия, определяли активность воспалительных процессов (содержание высокочувствительного С-реактивного белка), общего холестерина и его фракций. Толщину КИМ измеряли методом дуплексного сканирования. Для исследования артериального давления (АД) применяли метод холтеровского мониторирования.

Результаты исследования. Действие ХС сопровождалось повышением уровней гормонов стресса, формированием эндотелиальной дисфункции (ЭД), развитием воспалительных процессов, возникновением дислипидемии за счет повышения содержания липопротеидов низкой плотности, увеличением АД. На этом фоне толщина КИМ увеличивалась более быстрыми темпами у ММЛ.

Выводы. Действие ХС вызывает формирование ЭД, что способствует увеличению толщины КИМ как фактора сосудистого атеросклероза.

Ключевые слова: хронический стресс, эндотелиальная дисфункция, комплекс интима-медиа общих сонных артерий

Скоромец А. А., Луцкий И. С. Влияние хронического стресса на формирование ранних признаков церебрального атеросклероза по результатам изучения комплекса интима-медиа сонных артерий. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 48 – 55. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-48-55.

* **Автор для связи:** Луцкий Игорь Степанович. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, пр. Ильича, 16, г. Донецк, 283003. E-mail: lutsky.ig@rambler.ru.

© А. А. Skoromec, I. S. Lutsky, 2017
UDC [616.13-004.6-02:616-092.19-036.12]:616.133

А. А. Skoromec¹, I. S. Lutsky^{2*}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia
² «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

THE EFFECT OF CHRONIC STRESS IN DEVELOPMENT OF THE FIRST SIGNS OF CEREBRAL ATHEROSCLEROSIS BASED ON THE RESEARCH INTO THE INTIMA MEDIA COMPLEX OF CAROTID ARTERY

ABSTRACT

Objective. The influence of chronic stress (CS) on increase in thickness of the intima media complex (IMC) of common carotid arteries as a sign of asymptomatic disturbance of the target organs in atherosclerosis was explored.

Materials and methods. 160 railroad engineers (RRE) and 100 healthy volunteers were examined. The activity of the stress systems was measured by the level of stress hormones in the blood (adrenocorticotrophic hormone, cortisol, corticosterone). The secretory function of vascular endothelium was measured by release of nitrogen oxide and endothelin-1. The condition of inflammatory activity processes (concentration of high-sensitivity C-reactive protein), total cholesterol and its fractions were studied among the factors affecting the endothelial function. The IMC thickness was measured by duplex scanning. Blood pressure (BP) was measured by Holter monitor.

Results. The effect of CS was accompanied by an increase in stress hormones, development of endothelial dysfunction (ED), progression of inflammatory processes, occurrence of dyslipidemia due to an increase in the content of low-density lipoprotein (LDL), increased BP. Against this background, the IMC thickness increased at a faster rate among RRI.

Conclusions. The effect of the CS factors leads to appearance of ED, which promotes an increase in the thickness of the CMM as a factor of vascular atherosclerosis.

Keywords: chronic stress, endothelial dysfunction, intima media complex of common carotid artery

Skoromec A. A., Lutsky I. S. The effect of chronic stress in development of the first signs of cerebral atherosclerosis based on the research into the intima media complex of carotid artery. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):48–55. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-48-55.

* **Corresponding author:** Igor S. Lutsky. Donetsk National Medical University name M. Gorky, Ilich street, 16, Donetsk, 283003. E-mail: lutsky.ig@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Реакция на воздействие факторов стресса характеризуется активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) и симпатoadrenalной системы, конечным результатом которой является повышение продукции гормонов стресса (глюкокортикоидов и катехоламинов) и увеличение их содержания в периферической крови. Это сопровождается повышением тонуса сосудов, ростом артериального давления, учащением сердечных сокращений, а также увеличением катаболизма белков и жиров для удовлетворения поведенческих реакций, обратимым торможением энергозатратных процессов (пищеварение, рост, размножение), а также временным повышением иммунитета [1]. Указанные процессы должны носить ограниченный характер во времени, чтобы не вызвать сбой в функционировании организма. При хроническом действии стрессоров высокие уровни глюкокортикоидов вызывают нарушение функции и нестабильность рецепторов гиппокампа, что приводит к нарушению регулирования секреции глюкокортикоидов в сторону ее повышения [2]. Именно хронически высокие уровни гормонов стресса являются причиной возникновения стрессорных болезней – артериальной гипертензии [3], сердечно-сосудистых заболеваний [4], в которых важная роль отводится атеросклеротическому процессу.

Одним из механизмов действия хронического стресса (ХС) на сосудистую систему является развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) [5, 6].

Учитывая важную роль ЭД в формировании атеросклеротического процесса [7], представляется интересным оценить механизмы и характер влияния ХС на изменение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (КИМ ОСА) как признака бессимптомного поражения органов мишеней при атеросклерозе [8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объекта, подверженного воздействию ХС, обследовали 160 машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов (ММЛ и ПМ), которые составили основной объект исследования (ОИ). Подверженность воздействию факторам стресса оценивали с использованием шкалы психологического стресса PSM-25 (L. Lemure et al., 1990). В исследование включали ММЛ и ПМ с показателями психологической напряженности выше среднего (больше 100 баллов

(116 (108–127)). Сформировали 5 групп ММЛ и ПМ в зависимости от возраста и стажа работы, последний выступал в качестве меры длительности действия стресса. Группа (гр.) 1 – 30 машинистов после окончания техникума, возраст – $19,32 \pm 0,91$ года (стаж работы – до 1 года); гр. 2 – 39 ММЛ и ПМ, возраст – $27,28 \pm 1,28$ года (стаж работы – 5–7 лет); гр. 3 – 31 человек, возраст – $37,32 \pm 1,08$ года (стаж работы – 14–17 лет); гр. 4 – 30 машинистов, возраст – $46,97 \pm 1,07$ года (стаж работы – 21–24 года) и гр. 5 – 30 ММЛ и ПМ, возраст – $56,5 \pm 1,05$ года (стаж работы – 30–34 года). В качестве контроля обследовали 100 практически здоровых мужчин – добровольцев, составивших контрольный контингент (КК), они имели низкие показатели психологической напряженности (менее 100 баллов (85 (79–90), $p < 0,001$)). КК был распределен на группы, идентичные по возрастным параметрам ММЛ и ПМ: гр. 1 – 20 человек, возраст – $19,62 \pm 0,87$ года; гр. 2 – 20 добровольцев, возраст – $26,42 \pm 0,78$ года; гр. 3 – 20 мужчин, возраст – $34,52 \pm 1,19$ года; гр. 4 – 20 человек, возраст – $45,09 \pm 1,05$ года и гр. 5 – 20 добровольцев, возраст – $55,34 \pm 1,10$ года.

Для определения активности центральных стрессорных систем (СС) исследовали уровень в крови адренокортикотропного гормона (АКТГ); функциональное состояние периферического отдела СС изучали по содержанию кортизола (Кр) и кортикостерона (Кс). Применяли метод иммуноферментного анализа, использовали наборы фирм *DSL* (США) и *ELISA* (ФРГ).

Секреторную функцию эндотелия сосудов оценивали по содержанию в крови эндотелина-1 (ЭТ-1) и оксида азота (NO). ЭТ-1 в сыворотке крови исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы *DSL* (США). Продукцию NO эндотелием изучали по уровню его стабильного метаболита нитрит-аниона (NO_2^-) с применением реактива Грисса. Показатели биохимической реакции регистрировали на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 546 нм.

Активность воспалительных процессов определяли по содержанию высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) с помощью биохимического анализатора HUMAN (Германия) с использованием диагностикумов *HUMAN* (ФРГ).

Липидный обмен изучали по содержанию в крови общего холестерина (ОХ) и его фракций – холестерин липопротеидов высокой плотности

(ХЛПВП) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) — с применением диагностикомов HUMAN (ФРГ) на биохимическом анализаторе HUMAN (Германия).

Измерение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) проводили на ультразвуковом доплеровском аппарате VIVID-3 компании GE (США), в режиме триплексного сканирования, датчиком 7 МГц. Измеряли толщину КИМ ОСА в области задней стенки на расстоянии 1 см от ее бифуркации. Проводилось по три измерения с каждой стороны с расчетом среднего показателя. Все обследованные за 4 ч до исследования не употребляли пищу и напитки, содержащие кофеин.

Динамику среднесуточного артериального давления (АД) в группах изучали методом холтеровского мониторирования АД с помощью аппарата «Кардиотехника 04» производства «ИНКАРТ» (Россия). Использовали среднесуточные показатели суточного мониторирования систолического артериального давления (САД) и суточного мониторирования диастолического артериального давления (ДАД).

Для статистической обработки полученной информации использовали пакет прикладных программ «Statistica-7.0» компании StatSoft. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Колмогорова — Смирнова (полученные в результате проведенного исследования данные не согласованы с нормальным распределением). Для оценки межгрупповой разницы использовали непараметрический критерий Манна — Уитни. Для качественных признаков рассчитывали критерий χ^2 Пирсона. Разница считалась значимой, если р-значение было меньше 0,05 ($p < 0,05$). Результаты представлены в виде медиана (25 — 75-й перцентиль).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подтверждением реакции СС на действие ХС явилось существенное повышение уровней стрессорных гормонов в крови у ММЛ и ПМ. Высоким было содержание гормонов как центрального, так и периферического звеньев СС (табл. 1). Следует отметить, что уровни гормонов стресса (ГС) в разные периоды хронического действия стрессоров имели свои особенности. В первые годы влияния факторов ХС наблюдали статистически значимое повышение ГС (гр. 1). Однако через 5–7 лет отмеченное повышение сменялось снижением концентрации ГС до значений в контрольной группе (гр. 2). Этот период длился около 7–9 лет, после которого вновь отмечался рост продукции ГС (гр. 3), высокие значения которых сохранялись до окончания исследования.

Признаки ЭД можно наблюдать уже в гр. 1 ММЛ и ПМ: уровни NO_2^- на 67 % ($p < 0,01$) превышали значения в аналогичной группе контроля. На этом фоне прослеживается тенденция и к повышению продукции ЭТ-1, содержание которого выше значений в группе сравнения на 21,9 %, хотя это увеличение и не носило статистически значимого характера ($p > 0,05$). Кроме того, отмечалось небольшое повышение hsCRP в гр. 1 ММЛ и ПМ, также статистически незначимое (на 14,2 %, $p > 0,05$) (табл. 2). Толщина КИМ ОСА в этой группе была меньше значений контроля на 16,4 % ($p > 0,05$). Также имелись различия в содержании ОХ и его фракций: концентрация ОХ в гр. 1 ОО определялась ниже значений в гр. 1 КК на 16,6 %, что носило статистически значимый характер ($p < 0,05$). Показатели ХЛПНП оказались ниже уровня контроля в гр. 1 на 15,7 % ($p > 0,05$), а концентрация в крови ХЛПВП превышала значения в гр. 1 сравнения на статистически незначимые 5,5 % ($p > 0,05$). С нашей

Таблица 1

Содержание гормонов стресса (АКТГ, Кр и Кс) в исследуемых группах

Table 1

The content of the stress hormones (ACTH, cortisol and corticosterone) in the study groups

Показатель		Группа				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
АКТГ, пмоль/л	ОИ	41,07* (22,40–93,11)	17,09 (10,35–31,24)	49,88* (22,87–75,10)	40,40* (18,56–88,36)	42,1* (25,68–77,00)
	КК	27,87 (18,89–32,53)	27,34 (21,37–34,4)	24,59 (20,68–29,98)	31,5 (21,28–36,68)	27,92 (25,52–31,94)
Кр, нмоль/л	ОИ	402,8* (237,6–589,9)	360,7 (259,6–466,7)	422,8* (377,9–497,3)	520,9* (344,3–560,7)	437,2* (285,2–557,5)
	КК	335,6 (303,9–371,2)	352,1 (299,4–419,7)	395,3 (316,3–419,5)	335,4 (303,6–395,0)	358,6 (321,7–374,5)
Кс, нмоль/л	ОИ	18,02* (12,32–20,72)	13,67 (10,75–17,01)	17,97* (12,02–22,55)	19,3* (12,66–29,08)	20,54* (13,33–27,65)
	КК	13,18 (11,02–15,71)	14,38 (12,32–17,35)	13,03 (12,17–16,69)	14,94 (12,35–16,03)	14,86 (11,04–17,89)

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ в сравнении с соответствующей группой контроля.

точки зрения, более низкие значения КИМ ОСА, ОХ и ХЛПНП, а также более высокие показатели ХЛПВП связаны с процедурой профессионального отбора в профессию машиниста локомотива, для которой предъявляются достаточно высокие требования к состоянию здоровья претендентов.

В гр. 2 ММЛ и ПМ продолжился некоторый рост количества NO_2^- , содержание которого было на 7,4 % выше показателей в гр. 1 и превосходило значения в группе контроля в 1,8 раза с высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,001$). Возможно, одной из причин продолжающегося увеличения секреции NO_2^- является нарушение процессов эндотелийзависимой вазорелаксации [5, 6]. Синтез ЭТ-1 в гр. 2 машинистов существенно не изменился и не имел статистически значимой разницы с гр. 2 КК ($p > 0,05$). Следует отметить существенный рост (на 26,8 %) hsCRP, уровни которого на 22,4 % превосходили значения в контроле и приобрели статистическую значимость ($p < 0,05$). Изменилась ситуация с ОХ и ХЛПНП: существенно (на 65,4 %) выросло содержание ХЛПНП, кото-

рое стало выше значений в гр. 2 контроля на 30,2 %. За счет ХЛПНП выросли уровни ОХ (на 8,4 %) и также стали превосходить показатели в аналогичной группе контроля на 9,3 %. Концентрация ХЛВП практически не изменилась и была сопоставима со значениями в контрольной группе. Различия в параметрах КИМ ОСА между машинистами и контролем в рассматриваемых группах сократилось до 11,1 % ($p > 0,05$), однако эти значения по-прежнему были выше в гр. 2 КК.

В гр. 3 ММЛ и ПМ продукция NO оставалась достаточно высокой и превосходила показатели в аналогичной группе контроля в 1,8 раза ($p < 0,001$). В то же время в гр. 3 машинистов обратил на себя внимание существенный рост образования ЭТ-1: его содержание на 33,6 % было выше значений в контроле и приобрело статистическую значимость ($p < 0,01$). Продолжился и существенный рост уровней hsCRP, они были в 1,6 раза выше показателей в гр. 3 КК с высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,01$). Также увеличилось содержание ОХ и ХЛПНП, их концентрация в крови превыша-

Таблица 2

Уровни эндотелиальных вазорегуляторов, hsCRP, ОХ и его фракций, значения КИМ ОСА в группах ММЛ и КК

Table 2

Levels of the endothelial vasoregulatory, hsCRP, cholesterol and cholesterol fractionation, thickness of the IMC CCA in the groups RRE and Healthy Volunteers

Показатель		Группа				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
NO_2^- , мкмоль/л	ОИ	7,6*** (6,01–9,05)	8,16*** (7,31–8,61)	8,06*** (6,53–10,43)	5,70 (4,7–6,64)	3,30*** (2,44–4,07)
	КК	4,55 (4,46–4,61)	4,52 (4,42–4,67)	4,53 (4,47–4,63)	4,53 (4,42–4,71)	4,43 (4,36–4,52)
ЭТ-1, пг/мл	ОИ	7,33 (5,74–8,92)	7,27 (5,70–11,8)	9,34** (6,73–13,86)	8,64** (7,14–10,11)	12,3** (7,79–62,90)
	КК	6,01 (5,73–6,82)	6,89 (6,16–7,39)	6,99 (5,37–7,60)	6,34 (5,8–7,22)	6,66 (5,82–7,46)
hsCRP, г/л	ОИ	0,56 (0,49–0,68)	0,71* (0,61–0,8)	0,92** (0,72–2,5)	0,93** (0,71–2,86)	1,7** (0,86–2,71)
	КС	0,49 (0,39–0,6)	0,58 (0,44–0,72)	0,59 (0,48–0,73)	0,61 (0,48–0,72)	0,69 (0,56–0,82)
ОХ, ммоль/л	ОИ	3,08* (2,91–3,47)	4,12 (3,53–4,59)	4,81* (3,81–5,10)	5,23** (4,37–5,69)	5,80** (5,31–6,29)
	КС	3,59 (3,3–4,3)	3,77 (3,33–4,75)	4,15 (3,71–4,34)	4,0 (3,6–4,63)	4,13 (3,86–4,46)
ХЛПНП, ммоль/л	ОИ	1,59 (1,28–2,0)	2,63 (1,84–3,15)	3,15* (2,35–3,35)	3,05* (2,54–3,54)	3,87** (2,76–4,48)
	КС	1,84 (1,54–2,48)	2,02 (1,75–2,76)	2,22 (1,98–3,06)	2,15 (1,96–2,61)	2,27 (1,94–2,74)
ХЛПВП, ммоль/л	ОИ	1,15 (1,02–1,24)	1,16 (1,03–1,2)	1,17 (1,10–1,31)	1,12 (1,14–1,34)	1,20 (1,08–1,23)
	КС	1,09 (1,04–1,19)	1,15 (1,11–1,23)	1,14 (1,13–1,21)	1,15 (1,09–1,23)	1,14 (1,02–1,24)
КИМ ОСА, мм	ОИ	0,51 (0,48–0,54)	0,54 (0,49–0,59)	0,57 (0,52–0,71)	0,80* (0,71–0,87)	0,82* (0,72–0,91)
	КК	0,61 (0,6–0,61)	0,60 (0,52–0,71)	0,61 (0,55–0,69)	0,70 (0,64–0,77)	0,78 (0,72–0,8)

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ в сравнении с соответствующей группой сравнения.

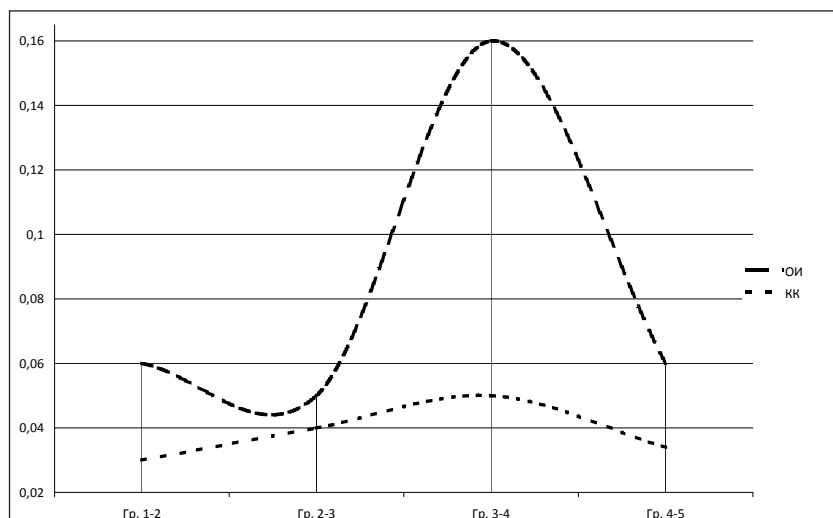


Рис. 1. Темпы прироста толщины КИМ ОСА в группах ОИ и КК, мм
Fig. 1. The growth rate of the thickness of IMC of CSA (mm) in the group of RRE and Healthy Volunteers

ла значения гр. 3 контроля на 15,9 и 41,9 % соответственно, и эта разница приобрела статистическую значимость ($p < 0,05$). Уровни ХЛПВП существенно не изменились и оставались близкими к значениям в группе контроля. На фоне усугубляющегося дисбаланса в секреции эндотелиальных вазорегуляторов еще больше сократилась разница в значениях КИМ ОСА и составила всего 7 % ($p > 0,05$). Это указывает на более высокие темпы прироста толщины КИМ ОСА у ММЛ и ПМ в условиях действия факторов ХС (рис. 1).

В гр. 4 ММЛ и ПМ наметилась тенденция к существенному снижению продукции NO: содержание NO_2^- было на 41,4 % ниже значений в гр. 3 машинистов. Соответственно уменьшилась

разница в значениях между гр. 4 ОИ и гр. 4 контроля: она составила 19,2 % и уже не носила статистически значимого характера ($p > 0,05$). Сохранилось высокое содержание ЭТ-1: как и в предыдущей группе, его концентрация была выше значений в гр. 4 контроля на 36,3 % ($p < 0,01$). Аналогичная ситуация прослеживалась и с концентрацией hsCRP: его содержание в гр. 4 оставалось высоким и на 52,4 % превышало значения в гр. 4 контроля ($p < 0,01$). Несколько выросла концентрация ОХ: его содержание было выше в сравнении с аналогичной группой контроля на 30,8 % с высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,01$). Количественные показатели ХЛП-НП оставались выше значений в гр. 4 КК на 41,9 % ($p < 0,05$). Впервые за время наблюдения концентрация ХЛПВП оказалась ниже показателей в гр. 4 контроля (на 2,7 %, $p > 0,05$). На фоне существенного дисбаланса между эндотелиальными вазодилататорами и вазоконстрикторами в гр. 4 машинистов отмечен самый существенный прирост значений КИМ ОСА. Он составил 40,4 % в сравнении с гр. 3 (рис. 2), при этом разница между гр. 4 ОО и гр. 4 КК составила 14,3 % (показатели стали больше в группе машинистов) и приобрела статистически значимый характер ($p < 0,05$). С нашей точки зрения, одной из причин столь существенного увеличения толщины КИМ ОСА является заметное снижение содержания NO_2^- в гр. 4, что на фоне высокой концентрации ЭТ-1, hsCRP и ХЛПНП снижает антиатерогенное действие NO на сосудистую стенку [9].

В гр. 5 ММЛ и ПМ сохранилась направленность изменений изучаемых параметров, которые наблюдали в гр. 4 машинистов. Продолжилось существенное снижение продукции NO. Содержание NO_2^- было ниже значений в гр. 5 контроля на 34,2 % с высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,001$). Сохранились высокие темпы образования ЭТ-1. Его концентрация была выше значений в гр. 5 контроля в 1,9 раза ($p < 0,01$). Сохранялась высокая секреция hsCRP, которая была в 2,5 раза выше показателей в группе сравнения КК. Количество ОХ и ХЛПНП у обследуемого контингента машинистов вновь выросло

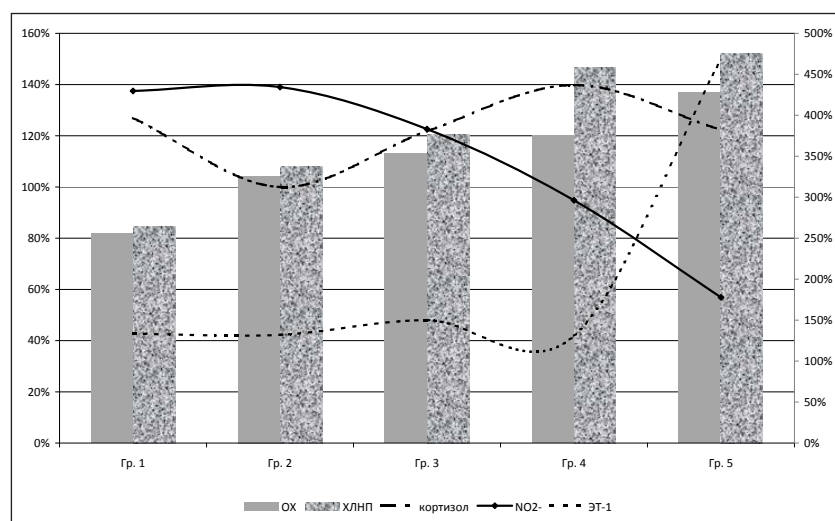


Рис. 2. Динамика показателей уровней ОХ, ХЛПНП, Кр, NO (ось Y слева) и ЭТ-1 (ось Y справа) в группах ММЛ (по отношению к данным КК)

Fig. 2. The dynamics of the indices of levels of Cholesterol, cholesterol LDL, Cortisol, NO (Y axis on the left) and ET-1 (Y axis on the right) in the RRE groups (relative to the Healthy Volunteers)

и было больше значений в группе контроля на 40,4 и 70,5 % соответственно с возросшей степенью статистической значимости ($p < 0,01$). Содержание ХЛПВП практически не изменилось, разница между сравниваемыми группами была статистически незначимой ($p > 0,05$) и составила 5,3 %. Как и следовало ожидать, значения КИМ ОСА в гр. 5 машинистов сохранили тенденцию к росту и превышали параметры в группе контроля на 5,1 % ($p < 0,05$).

Одним из факторов риска развития атеросклеротического поражения сосудов является артериальная гипертензия (АГ). В то же время ХС прочно ассоциируется с формированием АГ, механизмы развития которой при действии факторов стресса имеют много нерешенных вопросов [10]. В проведенном исследовании статистически значимое повышение цифр АД (как САД ($p = < 0,0001$), так и ДАД ($p = 0,0029$)) зафиксировали уже в гр. 1 ММЛ (табл. 3). Тенденция к увеличению цифр АД продолжилась до окончания исследования. В большей степени выросло ДАД (как признак повышения периферического сосудистого сопротивления), разница между гр. 1 и гр. 5 машинистов составила 29,7 % ($p < 0,0001$), рост значений САД составил 11,5 % ($p = 0,0021$). Учитывая увеличение показателей АД в самом начале действия ХС за счет САД- и ДАД-составляющей, что происходило на фоне высокой активности СС, наиболее вероятной причиной возникновения АГ является вазоспазм, развитие которого связано, в первую очередь, с возбуждением симпатических структур [11], а также высокими уровнями глюкокортикоидов (ГК) в крови [12]. Формирование АГ в первые годы действия факторов ХС одновременно с наметившимися процессами возникновения ЭД свидетельствует, скорее, о влиянии АГ на развитие ЭД, а не наоборот. Одной из причин роста синтеза NO в гр. 1 – 3 у ММЛ и ПМ является реакция на формирующуюся у машинистов АГ [13]. Начиная с гр. 4 машинистов наблюдаются отчетливые признаки ЭД: снижается секреция NO, увеличивается продукция вазоконстриктора ЭТ-1. Именно в этот временной период происходит максимальное изменение толщины КИМ ОСА.

Развитие АГ и ее степень при действии ХС не всегда связана с длительностью экспозиции стрессогенных факторов. На рис. 3 показано распределение ММЛ и ПМ в группах в зависимости от степени АГ. Наблюдается увеличение количества машинистов с АГ различной степени тяжести, но даже в гр. 5 наблюдается достаточно большая группа ММЛ и ПМ (более 30 %) с нормальным и высоким нормальным АД. С нашей точки зрения, это связано с экспрессией различных генотипов полиморфных генов, ответственных за регуляцию АД [14]. О влиянии АГ на развитие атеросклероза в условиях действия ХС свидетельствуют по-

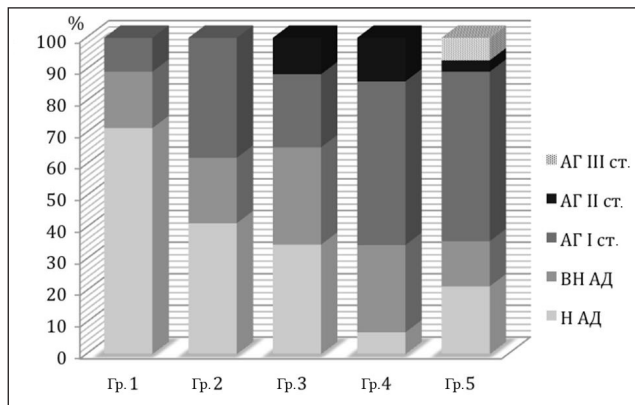


Рис. 3. Распределение ММЛ и ПМ в группах в зависимости от степени тяжести АГ: НАД – нормальное АД; ВН АД – высокое нормальное АД

Fig. 3. Distribution of RRI on groups according to degree of severity BP (N BP – normal BP, HN BP – high-normal-range BP)

лученные нами данные о взаимосвязи АГ у ММЛ и ПМ с бессимптомным поражением ОСА (КИМ ОСА $> 0,9$ мм или наличие атеросклеротической бляшки). У 25,7 % машинистов обнаружено утолщение КИМ ОСА более 0,9 мм, либо обнаружены атеросклеротические бляшки, что статистически значимо больше, чем в контроле (14 %, ($\chi^2 = 4,85$, $p = 0,027$)). Все указанные случаи у ММЛ и ПМ ассоциируются с наличием АГ, у КК указанная взаимосвязь выявлена в 2 % случаев.

Проведенное исследование показывает, что действие ХС характеризуется стойкой активацией ГГНС и сопровождается значительным и стойким повышением уровней ГК в крови. Вероятно, высокие концентрации Кр и Кс посредством прямого действия на киназоависимые рецепторы сигнализации гладких мышц сосудов [15] вместе с хронической активацией симпато-адреналовой системы [16] (через систему альфа- и бета-рецепторов эндотелия [17]) являются одной из причин развития вазоспазма. В свою очередь, повышение сосудистого тонуса приводит к формированию АГ, сопровождающемуся увеличением внутрисосудистого давления, что в качестве защитного механизма вызывает экспрессию мРНК эндотелиальной NOS с усилением секреции NO [18]. Стресс-обусловленная АГ, дисрегуляция в продукции эндотелиальных вазорегуляторов послужила отправной точкой формирования ЭД и, с нашей точки зрения, явилась причиной запуска механизмов повреждения сосудистой стенки. Указанные процессы усиливаются на фоне развития воспалительных изменений, интенсивность которых находится в зависимости от длительности действия ХС [19]. Формирование дислипидемии с высокими уровнями ХЛПВП, в возникновении которой определенную роль играет гиперпродукция ГК (за счет активации процессов липолиза) [20], способствует развитию атеросклеротических процессов в сосу-

дах [14]. Именно в период максимального дисбаланса в синтезе NO и ЭТ-1 (снижения секреции NO и усиления синтеза ЭТ-1), протекающего на фоне высоких цифр АД, активности воспалительных процессов и высоких уровней ХЛПНП (рис. 2), наблюдали максимальный прирост толщины КИМ ОСА (рис. 1).

ВЫВОДЫ

1. Длительное действие факторов хронического стресса сопровождается стойкой активацией центральных и периферических звеньев стрессорной системы.

2. Влияние хронического стресса уже на ранних этапах приводит к формированию АГ, дисбалансу синтеза основных эндотелиальных вазорегуляторов — NO и ЭТ-1, что сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции.

3. Обусловленная стрессом АГ эндотелиальная дисфункция и сопровождающие ее изменения в сосудистой стенке, в частности, процессы воспаления, являются причиной изменения КИМ ОСА как фактора бессимптомного поражения органов-мишеней.

4. Одним из свидетельств атеросклеротического характера изменений в стенке общих сонных артерий при действии факторов хронического стресса является высокое содержание в крови ХЛПНП.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moisan M. P., Le Moal M. Overview of acute and chronic stress responses // *Med. Sci. (Paris)*. — 2012. — № 28 (6–7). — P. 612–617.
2. McEwen B. S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain // *Physiol. Rev.* — 2007. — № 87. — P. 873–904.
3. Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В. и др. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «Monica – Psychosocial») // *Артериальная гипертензия*. — 2013. — № 19 (1). — С. 27–31.
4. Hannerz H., Dalhoff K., Burr H. et al. Correlation between relative rates of hospital treatment or death due to ischaemic heart disease (IHD) and of IHD-related medication among socio-occupational and economic activities groups in Denmark, 1996–2005 // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. — 2014. — № 27 (4). — P. 536–546.
5. Puzserova A., Slezak P., Balis P. et al. Long-term social stress induces nitric oxide-independent endothelial dysfunction in normotensive rats // *Stress*. — 2013. — № 16 (3). — P. 331–339. doi: 10.3109/10253890.2012.725116. Epub 2012 Oct 1.
6. Balkaya M., Prinz V., Custodis F. et al. Stress worsens endothelial function and ischemic stroke via glucocorticoids // *Stroke*. — 2011. — № 42 (11). — P. 3258–3264.
7. Jensen H. A., Mehta J. L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2016. — № 14 (9). — P. 1021–1033. doi: 10.1080/14779072.2016.1207527. Epub 2016 Jul 14.

8. Lee C. J., Park S. The Role of Carotid Ultrasound for Cardiovascular Risk Stratification beyond Traditional Risk Factors // *Yonsei Med. J.* — 2014. — № 55 (3). — P. 551–557. doi: 10.3349/ymj.2014.55.3.551. Epub 2014 Apr 1.

9. Kuhlencordt P. J., Gyurko R., Han F. et al. Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice // *Circulation*. — 2001. — № 104 (4). — P. 448–454.

10. Ushakov A. V., Ivanchenko V. S., Gagarina A. A. Psychological Stress in Pathogenesis of Essential Hypertension // *Curr. Hypertens. Rev.* — 2016. — № 12 (3). — P. 203–214. doi: 10.2174/1573402112666161230121622.

11. Dos Reis D. G., Fortaleza E. A., Tavares R. F. et al. Role of the autonomic nervous system and baroreflex in stress-evoked cardiovascular responses in rats // *Stress*. — 2014. — № 17 (4). — P. 362–372. doi: 10.3109/10253890.2014.930429.

12. Ong S. L., Zhang Y., Sutton M. et al. Hemodynamics of dexamethasone-induced hypertension in the rat // *Hypertens. Res.* — 2009. — № 32. — P. 889–894.

13. Kaprinay B., Bernatova I., Sotnikova R. Effect of Chronic Social Stress on Endothelial Function of the Mesenteric Artery of Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats Vplyv chronického sociálneho stresu na funkciu endotelu mezenterickej artérie normotenzných a spontánne hypertenzných potkanov // *Eur. Pharm. J.* — 2016. — Vol. 1. — P. 23–24. DOI: 10.1515/afpuc-2016-0010.

14. Лобзин С. В., Луцкий И. С., Кушениа М. С. Ассоциация полиморфизма гена ACE с формированием патологии сердечно-сосудистой системы в условиях действия хронического психо-эмоционального стресса // *Вестник Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова*. — 2016. — № 3 (8). — С. 55–61.

15. Molnar G. A., Lindschau G., Dubrovskaja G. et al. Glucocorticoid-related signaling effects in vascular smooth muscle cells // *Hypertension*. — 2008. — № 51 (5). — P. 1372–1378.

16. Gavrilovic L., Mandusic V., Stojiljkovic V. et al. Effect of chronic forced running on gene expression of catecholamine biosynthetic enzymes in stellate ganglia of rats // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. — 2012. — № 26 (3). — P. 367–377.

17. Pardanaud L., Pibouin-Fragner L., Dubrac A. et al. Sympathetic Innervation Promotes Arterial Fate by Enhancing Endothelial ERK Activity // *Circ. Res.* — 2016. — № 119 (5). — P. 607–620. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308473.

18. Tao J., Yang Z., Wang J.-M. et al. Effects of Fluid Shear Stress on eNOS mRNA Expression and NO Production in Human Endothelial Progenitor Cells // *Cardiology*. — 2006. — № 106. — P. 82–88. doi.org/10.1159/000092636.

19. Xu W., Chen B., Guo L. et al. High-sensitivity CRP: possible link between job stress and atherosclerosis // *Am. J. Ind. Med.* — 2015. — № 58 (7). — P. 773–779. doi: 10.1002/ajim.22470.

20. Arnaldi G., Scandali V. M., Tremontino L. et al. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome // *Neuroendocrinology*. — 2010. — № 92. — Suppl. 1. — P. 86–90. doi: 10.1159/000314213. Epub 2010 Sep 10.

21. Wu J., Zhang Q., Yang H. et al. Association between non-high-density-lipoprotein-cholesterol levels and the prevalence of asymptomatic intracranial arterial stenosis // *PLoS One*. — 2013. — № 8 (5). — P. e65229. doi: 10.1371/journal.pone.0065229.

REFERENCES

1. Moisan MP, Le Moal M. Overview of acute and chronic stress responses. *Med Sci (Paris)*. 2012 Jun-Jul;28(6-7):612-7.
2. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87:873–904.

3. Гафаров ВВ, Громова ЕА, Гагулин ИВ и др. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25-64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы воз «Monica – Psychosocial»). Артериальная гипертензия. 2013;19(1):27-31.

4. Hannerz H, Dalhoff K, Burr H et al. Correlation between relative rates of hospital treatment or death due to ischaemic heart disease (IHD) and of IHD-related medication among socio-occupational and economic activities groups in Denmark, 1996-2005. Int J Occup Med Environ Health. 2014;27(4):536–46.

5. Puzserova A, Slezak P, Balis P et al. Long-term social stress induces nitric oxide-independent endothelial dysfunction in normotensive rats. Stress. 2013 May;16(3):331-9. doi: 10.3109/10253890.2012.725116. Epub 2012 Oct 1.

6. Balkaya M, Prinz V., Custodis F. et al. Stress worsens endothelial function and ischemic stroke via glucocorticoids. Stroke, 2011, 42(11):3258 – 3264.

7. Jensen HA, Mehta JL. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016 Sep;14(9):1021-33. doi: 10.1080/14779072.2016.1207527. Epub 2016 Jul 14.

8. Lee CJ, Park S. The Role of Carotid Ultrasound for Cardiovascular Risk Stratification beyond Traditional Risk Factors. Yonsei Med J. 2014 May 1;55(3):551-7. doi: 10.3349/ymj.2014.55.3.551. Epub 2014 Apr 1.

9. Kuhlencordt PJ, Gyurko R, Han F et al. Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice. Circulation. 2001 Jul 24;104(4):448-54.

10. Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Psychological Stress in Pathogenesis of Essential Hypertension. Curr Hypertens Rev. 2016;12(3):203-214. doi: 10.2174/1573402112666161230121622.

11. Dos Reis DG, Fortaleza EA, Tavares RF et al. Role of the autonomic nervous system and baroreflex in stress-evoked cardiovascular responses in rats. Stress. 2014 Jul;17(4):362-72. doi: 10.3109/10253890.2014.930429.

12. Ong SL, Zhang Y, Sutton M, et al. Hemodynamics of dexamethasone-induced hypertension in the rat. Hypertens Res 2009;32:889 – 94.

13. Kaprinay B., Bernatova I., Sotnikova R. Effect of Chronic Social Stress on Endothelial Function of the Mesenteric Artery

of Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats Vplyv chronického sociálneho stresu na funkciu endotelu mezenterickej artérie normotenzných a spontánne hypertenzných potkanov // Eur. Pharm. J. 2016; Vol. 1.: 23 – 24. doi: 10.1515/afpus-2016-0010.

14. Лобзин С.В., Луцкий И.С., Кишеня М.С. Ассоциация полиморфизма гена ACE с формированием патологии сердечно-сосудистой системы в условиях действия хронического психо-эмоционального стресса. Вестник Северо-Западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016;3(8):55-61.

15. Molnar GA, Lindschau G, Dubrovskaja G et al. Glucocorticoid-related signaling effects in vascular smooth muscle cells. Hypertension. 2008;51(5):1372-8.

16. Gavrilovic L., Mandusic V., Stojiljkovic V. et al. Effect of chronic forced running on gene expression of catecholamine biosynthetic enzymes in stellate ganglia of rats. J Biol Regul Homeost Agents. 2012;26(3):367-77.

17. Pardanaud L., Pibouin-Fragner L., Dubrac A. et al. Sympathetic Innervation Promotes Arterial Fate by Enhancing Endothelial ERK Activity. Circ Res. 2016;119(5):607-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308473.

18. Tao J., Yang Z., Wang J.-M. et al. Effects of Fluid Shear Stress on eNOS mRNA Expression and NO Production in Human Endothelial Progenitor Cells. Cardiology. 2006;106:82 – 88. doi.org/10.1159/000092636.

19. Xu W, Chen B, Guo L et al. High-sensitivity CRP: possible link between job stress and atherosclerosis. Am J Ind Med. 2015 Jul;58(7):773-9. doi: 10.1002/ajim.22470.

20. Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L et al. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. Neuroendocrinology. 2010;92 Suppl 1:86-90. doi: 10.1159/000314213. Epub 2010 Sep 10.

21. Wu J, Zhang Q, Yang H, Gao X et al. Association between non-high-density-lipoprotein-cholesterol levels and the prevalence of asymptomatic intracranial arterial stenosis / PLoS One. 2013 May 29;8(5):e65229. doi: 10.1371/journal.pone.0065229.

Дата поступления статьи 17.04.2017

Дата публикации статьи 23.10.2017