

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

На правах рукописи

ЛУЦКИЙ
ИГОРЬ СТЕПАНОВИЧ

ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЙ СТРЕСС И РАЗВИТИЕ
СОСУДИСТО-МОЗГОВЫХ НАРУШЕНИЙ

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Экземпляр идентичен всем
существующим у ученого
секретаря Диссовета Д 01.026.06

Ученый секретарь Коценко Ю.И.

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор
Евтушенко Станислав Константинович

Донецк
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	7
ВВЕДЕНИЕ	9
ГЛАВА 1. РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	23
1.1 Основные положения концепции стресса	23
1.2 Строение и функциональная организация деятельности стрессорной системы.	27
1.2.1 Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в реали- зации ответа на влияние факторов острого и хронического стресса	27
1.2.2 Реакция симпато-адреномедуллярной системы на действие стрессоров.	32
1.2.2.1 Функция периферических катехоламинэргических систем при реализации реакции на действие стрессоров	32
1.2.2.2 Роль центральных симпатических структур в реализации стрессорных реакций.	39
1.2.2.3 Значение отдельных областей головного мозга в обеспечении реакции центральных и периферических отделов стрессорной системы на действие острых и хронических стрессоров	40
1.3 Значение глюкокортикоидных гормонов в реализации острых и хронических стрессовых реакций.	44
1.4 Влияние факторов хронического психосоциального стресса на транскрипцию генов.	47
1.5 Роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса.	50
1.5.1 Участие оксида азота в регуляции сосудистого тонуса и развитии эндотелиальной дисфункции.	50
1.5.2 Значение эндотелина 1 в развитии эндотелиальной дисфункции.	55
1.5.3 Участие ангиотензина II в регуляции сосудистого тонуса и патогне-	

незе сердечно-сосудистых заболеваний	58
1.5.4 Роль факторов острого и хронического психосоциального стресса в формировании реакции воспаления и его влияние на функцию эндотелия сосудов.	60
1.5.5 Роль гиперхолестеринемии в снижении биодоступности оксида азота	64
1.6 Значение измерения размеров комплекса интима-медиа общей сонной артерии в ранней диагностике атеросклероза.	66
1.7 Роль эндотелиальной дисфункции в формировании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.	69
1.8 Хронический психосоциальный стресс как фактор риска развития нарушений мозгового кровообращения и ишемической болезни сердца	74
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	83
2.1 Организация исследования.	83
2.2 Методы исследования	87
2.2.1 Инструментальные методы исследования.	87
2.2.1.1 Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головного мозга	87
2.2.1.2 Ультразвуковое дуплексное сканирование комплекса интима-медиа общих сонных артерий.	88
2.2.1.3 Эхокардиографическое исследование.	89
2.2.1.4 Проба с эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатацией	90
2.2.1.5 Суточное мониторирование артериального давления.	90
2.2.2 Лабораторные исследования крови.	91
2.2.2.1 Иммуноферментные исследования крови.	91
2.2.2.2 Биохимические исследования крови.	91
2.2.3 Исследование полиморфизма генов.	92
2.3 Методы статистической обработки материала исследования.	92
ГЛАВА 3. КЛИНИКО – НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	94

3.1 Клинико-неврологическая характеристика обследованных.	94
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ СТРЕССОРОНОЙ СИСТЕМЫ НА ХРОНИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СТРЕССОРОВ.	102
4.1 Состояние обмена кортикотропин-релизинг гормона в условиях действия факторов хронического психосоциального стресса.	102
4.2 Изучение содержания вазопрессин-аргинина в условиях действия хронического психосоциального стресса.	105
4.3 Изучение обмена адренкортикотропного гормона в условиях действия хронического психосоциального стресса.	109
4.4 Влияние факторов хронического психосоциального стресса на продукцию кортикостерона и кортизола.	112
4.5 Влияние факторов хронического психосоциального напряжения на обмен норадреналина.	117
4.6 Влияние факторов хронического психосоциального стресса на секрецию адреналина.	120
4.7 Изучение содержания эндорфина бета при действии хронического психосоциального стресса.	123
ГЛАВА 5. ФОРМИРОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА.	128
5.1 Секреция оксида азота при действии факторов хронического психосоциального стресса.	128
5.2 Продукция эндотелина 1 при действии факторов хронического психосоциального стресса.	130
5.3 Влияние хронического психосоциального стресса на экспрессию ангиотензина II типа.	133
5.4 Изучение содержания активного высокочувствительного С-реактивного белка при действии факторов хронического стресса.	136
5.5 Эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация в условиях действия факторов хронического психосоциального стресса.	139

5.6 Патологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при действии факторов хронического психосоциального стресса	146
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У МАШИНИСТОВ МАГИСТРАЛЬНЫХ ЛОКОМОТИВОВ И ПОМОШНИКОВ МАШИНИСТОВ	151
ГЛАВА 7. СОСТОЯНИЕ КРОВОТОКА ПО МАГИСТРАЛЬНЫМ АРТЕРИЯМ ГОЛОВЫ И СОСУДАМ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА.....	159
7.1 Показатели линейной скорости кровотока по общей сонной артерии... ..	159
7.2 Показатели линейной скорости кровотока по внутренней сонной артерии.....	167
7.3 Показатели линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии	175
ГЛАВА 8. ОБМЕН ХОЛЕСТЕРИНА, РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДОВ И СЕРДЦА, ОБЩИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА.....	185
8.1 Обмен холестерина и его фракций в условиях действия факторов хронического психосоциального стресса	185
8.2 Влияние хронического психосоциального стресса на ремоделирование общей сонной артерии по результатам изучения комплекса интима-медиа. . .	192
8.3 Ремоделирование миокарда в условиях действия хронического психосоциального стресса.....	197
8.4 Продукция натрийуретических пептидов в условиях действия факторов хронического психосоциального стресса.....	210
8.5 Оценка общего сердечно-сосудистого риска в условиях действия факторов хронического психосоциального стресса.....	215
ГЛАВА 9. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ	

ENOS, ACE И AGT У ММЛ И ПМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА.	220
9.1 Анализ вклада полиморфизмов генов eNOS, ACE и AGT в формирование артериальной гипертензии у машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов	224
9.2 Анализ вклада полиморфизмов генов eNOS, ACE и AGT в формирование эндотелиальной дисфункции у машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов.	229
9.3. Анализ вклада полиморфизма генов в ремоделирование сосудов и миокарда у машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов с артериальной гипертензией в условиях действия факторов хронического психосоциального стресса	232
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	235
ВЫВОДЫ.	252
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	255
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.	256
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	257
ПРИЛОЖЕНИЕ	325

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	– адреналин
АВП	– аргинин-вазопресин
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АКТГ	– адренокортикотропный гормон
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ГГНС	– гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГКГ	– глюкокортикоидные гормоны
ГП	– голубое пятно
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ЕТ-1	– эндотелин 1
eNOS	– эндотелиальная синтетаза оксида азота
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
КИМ	– комплекс интима-медиа
КК	– контрольный контингент
Кр	– кортизол
Кс	– кортикостерон
КТРГ	– кортикотропин-релизинг гормон
ЛСК	– линейная скорость кровотока
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММЛ	– машинисты магистральных локомотивов
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
НА	– норадреналин
ОИ	– объект исследования
ОС	– окислительный стресс

ОСА	– общая сонная артерия
ОХ	– общий холестерин
ПВЯ	– паравентрикулярное ядро гипоталамуса
ПМ	– помощники машинистов магистральных локомотивов
САД	– систолическое артериальное давление
САС	– систолическое артериальное давление
СМА	– средняя мозговая артерия
СрАД	– среднее артериальное давление
СС	– стрессорная система
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ХПСС	– хронический психосоциальный стресс
ХЛПВП	– холестерин липопротеиды высокой плотности
ХЛПНП	– холестерин липопротеиды низкой плотности
ХМ ЭКГ	– холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХМ АД	– холтеровское мониторирование артериального давления
ЦНС	– центральная нервная система
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭК	– эндотелиальные клетки
Эф	– эндорфин бета
ANP	– предсердный натрийуретический пептид
АТII	– ангиотензин 2 типа
BNP	– мозговой натрийуретический пептид
GR	– глюкокортикоидные рецепторы
ET-1	– эндотелин 1 типа
hsCRP	– высокочувствительный С-реактивный белок
NO	– оксид азота
ROS	– реактивные формы кислорода
V_D	– диастолическая скорость кровотока
V_m	– средняя скорость кровотока
V_S	– максимальная систолическая скорость кровотока

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Стресс, по представлению Г. Селье (1936), есть неспецифическая реакция организма на любые предъявляемые ему требования, угрожающие нарушением гомеостаза и направленная на его сохранение (Charmandari E. Et al., 2005). Многочисленные факторы, способствующие выходу организма за пределы гомеостаза, определяются как стрессоры (Chrousos G.P., 2009; Robert and Labat-Robert, 2015). Стрессоры подразделяются на две большие группы: биологические и психосоциальные (Jacobson L., 2005). Психосоциальный стресс сопровождается сложными психическими процессами, которые включают когнитивную оценку действующих факторов, их сравнение с имеющимися в памяти подобными событиями, оценкой степени угрозы воздействия на организм. Мозг является ключевым органом в реализации адаптивных и неадаптивных ответов на действие стрессоров (McEwen B.S., 2007, 2017). Стресс включает двухстороннюю связь между мозгом и сердечно-сосудистой, иммунной и метаболической системами через автономную нервную систему и эндокринный механизм (McEwen B.S., 2010).

Хронический стресс классически связан с чрезмерной секрецией глюкокортикоидных гормонов и катехоламинов, что приводит к развитию широкого спектра метаболических и/или нейropsychиатрических расстройств и знаменует переход от «физиологического» к «патологическому» (Nicolaidis N.C. et al., 2015; Lupien S.J. et al., 2018). При дисрегуляции реакции на стресс происходит нарушение гомеостаза с неблагоприятным воздействием на многие жизненно важные физиологические функции. Длительная активация системы стресса сопровождается уменьшением синтеза тиреотропного гормона (Whirledges et al., 2013), развитием нейровоспалительных процессов (Calcia M. A. Et al., 2016), нарушением гонадальной активности (Juárez-Rojas L. et al., 2017), риском развития аутоиммунных заболеваний (Song H. et al., 2018). Показано

участие факторов хронического стресса в формировании метаболического синдрома с развитием центрального ожирения (Kawada T., 2015), нарушении обмена липопротеидов, ускорении клеточного старения (Epel E.S. et al., 2004; Chandola T. et al., 2006). Установлено, что влияние хронического психосоциального стресса повышает риск развития ишемической болезни сердца (Wirtz P.H. and von Känel R., 2017), цереброваскулярных заболеваний (Ramírez-Moreno J.M. et al., 2017).

Одним из источников хронического стресса являются производственные факторы, напрямую связанные со степенью психосоциального напряжения (Oshio T. et al., 2015). Производственный стресс, в том числе у диспетчеров, водителей, машинистов локомотивов на 50% увеличивает риск развития ИБС (Kivimäki M. et al., 2009), способствует возникновению синдрома выгорания и депрессивных расстройств (Yu S.F. et al., 2009, Chen C.H. et al., 2016), ухудшению психического здоровья (Chen W.Q. et al., 2009), формированию артериальной гипертензии (Шпагина Л.А. и др., 2008; Munakata M., 2018). Хронический стресс оказывает влияние на прогрессирование сосудистых заболеваний на протяжении всего жизненного цикла. Хронический стресс как в раннем возрасте (Miller G.E. et al., 2011), так и у взрослых ассоциируется с увеличением риска ИБС (Steptoe A. and Kivimäki M., 2012).

Социально-экологические условия способны оказывать влияние на процессы базальной транскрипции генов, и эти процессы находятся под влиянием ЦНС и эндокринных механизмов (Irwin M. R. and Cole S. W., 2011; Fernald R. D. and Maruska K. P., 2012; Dubowy C. and Sehgal A., 2017). Изучение экспрессии генов показало, что только 5% экспрессируемых генов связаны с половой принадлежностью и родословной, а экспрессия более 50% генов зависит от социально-психологических и экологических факторов, действующих на человека (Idaghdour Y. et al., 2010). Имеющийся у человека социальный опыт способен оказывать влияние на экспрессию генов. Память на угрожающие социально-экологические факторы позволяет при повторной встрече с угрозой сократить время на адекватный ответ (Shpigler H.Y. et al., 2017). Действие хронического

стресса способно вызвать эпигенетические изменения генов BDNF в медиальной префронтальной коре, что может проявиться когнитивной дисфункцией и психическими расстройствами спустя длительное время после действия стрессоров (H. Xu et al., 2018).

В последние десятилетия наблюдается рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Традиционные факторы риска не полностью объясняют рост заболеваемости сосудистой патологией. Растет осознание влияния социальной среды, психологических факторов на заболеваемость и исходы заболеваний сердца и сосудов (Rus T.C. et al., 2012; Yamer M. et al., 2012). Наибольшей проблемой в изучении влияния психосоциальных факторов на здоровье является сложность в измерении психосоциальных переменных. И все же, несмотря на указанные трудности, растет доказательная база, свидетельствующая о независимой роли психосоциального стресса как фактора, играющего важную роль в патогенезе ССЗ. Среди известных патофизиологических механизмов влияния хронического стресса на возникновение и исход сердечно-сосудистых заболеваний показана роль чрезмерной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы (Brainin M. and Dachenhausen A., 2013), снижения продукции оксида азота (Balkaya M. et al., 2011), повышения секреции глюкокортикоидов с нарушением мозговой микроциркуляции (Longden T.A. et al., 2014), развития и течения воспаления (Johnson T.V. et al., 2013), увеличения продукции IL-8, TNF- α , IL-10 (van Westerloo D.J. et al., 2011), активации процессов тромбообразования (Austin A.W. et al., 2013).

Проведенные крупные клинические исследования свидетельствуют об увеличении риска развития ишемического инсульта у лиц, подверженных действию факторов ХС (Everson-Rose S.A. et al., 2014; Lambiase M.J. et al., 2014), в том числе хронического стресса, связанного с профессиональной деятельностью (Fransson E.I. et al., 2015; Booth J. et al., 2015). Остаются недостаточно изученными патофизиологические механизмы, приводящие к развитию сосудисто-мозговой патологии, а также влияние длительности действия факторов ХС на интенсивность и последовательность ее развития (Szabo S. et al., 2017).

Мало изучено влияние стрессоров на экспрессию генов, участвующих в формировании патофизиологических механизмов ССЗ (Stankiewicz A.M. et al., 2014).

Степень разработанности темы исследования

Мозг выступает в качестве центральной структуры, реагирующей на действие стрессоров и обеспечивает нейроэндокринный ответ, интенсивность которого определяется степенью угрозы для процессов жизнеобеспечения. Существуют сложившиеся взгляды на способы и механизмы реагирования организма на острый стресс (Nicolaidis et al., 2015; Robert L. and Labat-Robert J., 2015). В тоже время продолжают активно обсуждаться возможности и характер реагирования центральных и периферических структур стрессорной системы на хроническое действие различных по характеру стрессоров (McEwen B.S. et al., 2016; Borráz-León J.I. et al., 2018; Houslay T.M. et al., 2019), особенно их эмоциональной и психосоциальной составляющей (Laine, M.A. et al., 2017).

Для многих исследований, особенно экспериментальной направленности, характерно изучение реакции на стрессорное воздействие одного фактора окружающей среды (Jonsson B., 2014). Однако, чаще всего происходит комплексное влияние различных по характеру стрессоров, которое может быть адаптивным, синергическим или антагонистическим (Depasquale C. et al., 2016; Mooney C.J. et al., 2018).

Продолжается дискуссия о роли хронического психосоциального стресса, в том числе производственного, в развитии и исходах цереброваскулярных заболеваний. Имеющиеся исследования не дают однозначного ответа на этот вопрос (Kivimäki M. et al., 2015; Pedersen S.S., 2017; Lederbogen F. et al., 2018). Все больше исследователей склоняются к мнению, что хронический психосоциальный стресс является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Телкова, И.Л., 2012; Николаев, Е.Л. и др., 2014; Veromaa V. et al.,

2017; Burrage E. et al., 2018; Gianaros P.J. and Jennings J.R., 2018; Kraynak T.E., 2018).

Активно изучается роль острого и хронического психосоциального стресса в развитии эндотелиальной дисфункции, играющей важную роль в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний (Godo S. and Shimokawa H., 2017; Incalza M.A. et al., 2018). Уточняется значение хронического психосоциального стресса в процессах сосудистого воспаления (Lu X.T. et al., 2013 (1, 2)), оксидативного стресса (/Münzel T. and A. Daiber, 2018).

Внимание многих исследователей направлено на изучение роли хронического психосоциального стресса в патогенетических механизмах формирования стресс-обусловленной артериальной гипертензии (Антонов Е.В. и др., 2015; Moscaur Marón F.J. et al., 2018). Данные опубликованных систематических обзоров и мета-анализов последних лет указывают на необходимость дальнейших исследований для понимания взаимосвязи хронического стресса и артериальной гипертензии (Liu M.Y. et al., 2017), степени участия эндотелиальной дисфункции в формировании артериальной гипертензии, обусловленной хроническим действием стрессоров (D. Konukoglu and H. Uzun, 2017).

Наблюдается активное развитие нового направления генетических исследований – эпигенетики. Проводятся исследования по изучению влияния факторов хронического стресса на экспрессию полиморфизмов отдельных генов (Cao-Lei L. et al., 2018; Stenz L. et al., 2018).

Все вышеизложенное определяет необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на определение и уточнение роли факторов хронического психосоциального стресса в развитии сосудисто-мозговых нарушений.

Цель исследования

Улучшить качество диагностики сосудисто-мозговых нарушений у лиц, подверженных действию хронического психосоциального стресса, путем уточнения патофизиологических механизмов их развития и разработать новые критерии определения и прогноза цереброваскулярных изменений, происходящих под влиянием стрессогенных факторов.

Задачи исследования

1. Изучить особенности продукции гормонов стресса в зависимости от длительности действия факторов хронического психосоциального стресса.
2. Проанализировать влияние хронического психосоциального стресса на функциональное состояние эндотелия сосудов по результатам исследования изменений уровней эндотелиальных вазорегулирующих веществ и активности системного воспаления. На основании полученных данных сформулировать концепцию о новых патофизиологических механизмах развития эндотелиальной дисфункции при действии факторов хронического стресса.
3. Уточнить представления о влиянии факторов хронического стресса на формирование артериальной гипертензии и ремоделирование сосудов и сердца.
4. Выявить особенности церебральной гемодинамики у лиц, подверженных действию хронического психосоциального стресса и изучить факторы, оказывающие воздействие на параметры мозгового кровотока.
5. Исследовать влияние хронического психосоциального стресса на формирование и активацию факторов риска церебро-кардиальной патологии у машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов.
6. Провести анализ влияния хронического психосоциального стресса на экспрессию различных генотипов полиморфизмов генов eNOS, ACE и AGT.

7. Разработать алгоритм выявления лиц, подверженных риску негативного влияния хронического психосоциального стресса, на основе лабораторных и инструментальных маркеров.

Научная новизна работы

В результате проведенного комплексного клинико-инструментального и лабораторного исследований впервые определены новые патофизиологические механизмы формирования церебральной и сосудистой патологии у лиц, подверженных действию факторов хронического психосоциального стресса (ХПСС).

Впервые установлено, что действие ХПСС сопровождается этапной активацией центральных и периферических структур стрессорной системы (СС): начальная активация СС через 5-7 лет действия стрессоров сменяется периодом снижения продуктивности гипофизарно-надпочечникового звена на фоне продолжающейся активности центральных структур СС. Через 12-15 лет после начала действия хронического психосоциального стресса наблюдается повторная активация гипофизарно-надпочечниковой оси с увеличением образования адренокортикотропного гормона и кортизола и постепенным снижением продукции гормонов центрального звена стрессорной системы (кортикотропин релизинг гормона, аргинин-вазопрессина).

Уточнены патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции вследствие действия факторов ХПСС. Установлено, что пусковым механизмом развития эндотелиальной дисфункции является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) и симпато-адреналовой систем, что приводит к развитию вазоконстрикции и компенсаторному увеличению секреции оксида азота. Дисбаланс в продукции эндотелиальных вазорегуляторов усугубляется развитием процессов системного воспаления, усиленным образованием ангиотензина II, что приводит к избыточной активности

вазоконстриктора эндотелина 1 и снижением вазодилататорных влияний оксида азота за счет угнетения его секреции.

Установлено, что действие факторов ХПСС сопровождается снижением показателей мозговой гемодинамики и важная роль в этом принадлежит артериальной гипертензии, в возникновении которой решающее значение имеют высокое содержание глюкокортикоидных гормонов, активность симпатoadреналовой системы и формирующаяся эндотелиальная дисфункция.

Показано, что влияние факторов хронического психосоциального стресса стимулирует ремоделирование сосудов и миокарда. Отмечено, что процесс ремоделирования охватывает всю сердечно-сосудистую систему и соотносится с интенсивностью протекающих в эндотелии изменений и степенью артериальной гипертензии.

Установлено, что действие факторов ХПСС оказывает влияние на экспрессию генов. Доказано, что пребывание в условиях действия хронического психосоциального стресса повышает вероятность экспрессии генотипов СС и ТС полиморфного варианта T786C гена eNOS, экспрессию генов, содержащих аллель D полиморфного гена ACE, а также повышает экспрессию генов, содержащих аллель Thr полиморфизма Met235Thr гена AGT. Указанная экспрессия генов ассоциируется с развитием АГ, преимущественно через механизмы влияния на секрецию эндотелиальных вазорегуляторов (оксида азота, эндотелина 1, ангиотензина II).

Доказано, что действие факторов ХПСС сопровождается развитием дислипидемии, несмотря на высокие значения глюкокортикоидных гормонов в крови. Развитие дислипидемии происходит за счет увеличения содержания холестерина липопротеидов низкой плотности при неизменных значениях холестерина липопротеидов высокой плотности. В процессе проведенного исследования установлено, что хронический психосоциальный стресс увеличивает риск развития цереброкардиальных событий, выступая в качестве триггера формирования и активации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования установлены механизмы влияния хронического психосоциального стресса на характеристики кровотока по магистральным артериям головы и мозговым сосудам.

Показано, что действие хронического психосоциального стресса сопровождается активацией центральных и периферических звеньев стрессорной системы и носит этапный характер. Установлено, что степень активности стрессорной системы зависит от длительности пребывания в условиях хронического действия стрессоров.

Уточнены данные о роли хронического психосоциального стресса в формировании артериальной гипертензии. Показано, что в зависимости от длительности пребывания в условиях хронического действия стрессоров в развитии артериальной гипертензии принимают участие различные патофизиологические механизмы.

Показано, что хронический психосоциальный стресс выступает в качестве триггера возникновения и активации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, повышая риск развития цереброкардиальных событий.

Уточнены патофизиологические механизмы развития и течения эндотелиальной дисфункции под действием факторов хронического психосоциального стресса. Показано, что пусковым механизмом развития эндотелиальной дисфункции является избыточная продукция глюкокортикоидов и катехоламинов.

Установлено, что действие факторов хронического психосоциального стресса сопровождается развитием процессов ремоделирования, которые носят системный характер с вовлечением различных отделов сердечно-сосудистой системы, включая сосуды головного мозга и миокард.

Показано, что факторы хронического психосоциального стресса способствуют экспрессии полиморфизмов генов, контролирующих продукцию

эндотелиальных вазорегуляторов, а также генов, участвующих в патогенетических механизмах развития артериальной гипертензии.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования основана на анализе значительного объема научных трудов отечественных и зарубежных авторов в области проблемы хронического психосоциального стресса, факторов риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Методы исследования включали общеклиническое и неврологическое обследование, лабораторные методы (биохимические и иммуноферментные исследования), ультразвуковое триплексное сканирование магистральных сосудов головы и мозговых сосудов, ультразвуковое исследование сердца, холтеровское мониторирование артериального давления и ЭКГ, генетические методы исследований.

Результаты, полученные в процессе исследования, были систематизированы и подвергались математической обработке адекватными методами статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Хронический психосоциальный стресс сопровождается этапной активацией стрессорной системы в зависимости от длительности действия факторов стресса.

2. Действие факторов ХПСС сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, следствием которой является дисбаланс в продукции эндотелиальных вазорегуляторов: снижение секреции вазодилататора оксида азота и увеличение образования вазоконстриктора эндотелина 1. Важное значение в формировании эндотелиальной дисфункции при ХПСС принадлежит системному воспалению и высокому уровню ангиотензина II.

3. Хроническое действие стрессоров сопровождается формированием артериальной гипертензии, в возникновении которой важная роль отводится активации ГГНС и симпато-адреналовой системы, а также процессам эндотелиальной дисфункции с избыточным образованием вазоконстрикторных медиаторов (эндотелина 1, ангиотензина II).

4. Действие ХПСС приводит к снижению показателей мозговой гемодинамики, выраженность которой находится в зависимости от длительности действия стрессоров. Непосредственное влияние на параметры мозгового кровотока оказывает артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сосудистой системы и развитие процессов атеросклероза.

5. Факторы хронического стресса оказывают влияние на экспрессию полиморфизмов генов, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции, ремоделировании сосудов и миокарда.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов (n=204) и группы сравнения (n=100), применением современных методов исследования (биохимические, иммуноферментные и генетические исследования, УЗДГ сосудов головы и шеи, холтеровского мониторирования артериального давления и ЭКГ), а также обработкой полученных данных адекватными методами математической статистики.

Апробация диссертационного исследования проведена на заседании кафедры детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования и Проблемной комиссии «Нервные болезни» Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава Донецкой Народной Республики 28 июня 2018 года

(протокол №1).

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на: III Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицины труда и промышленной экологии (Донецк, 2009); V World Congress on immunopathology and respiratory allergy (Tel Aviv, Israel, 2009); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы соматоневрологии (Луганск, 2010); XII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии: настоящее и будущее» (Судак, Крым, 2010); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы нейроэндокринологии» (Луганск, 2011); XIV Международной конференции «Возрастные аспекты неврологии» (Судак, Крым, 2012); Научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики и лечения заболеваний нервной системы» (Киев, 2013); III Медицинском конгрессе «Актуальные вопросы врачебной практики» (Ялта, Крым, 2016); II Междисциплинарном медицинском форуме «Актуальные вопросы врачебной практики» (Сыктывкар, Республика Коми, 2016); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения» (Ростов-на-Дону, 2016); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные подходы в детской и общей неврологии: научные и практические аспекты» (Донецк, 2016); Заочно-очной научно-практической конференции «Актуальные вопросы формирования, активного сохранения, восстановления и укрепления здоровья населения» (Донецк, 2016); I Международной научной конференции «Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности» (Донецк, 2016); 15-й школе неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ «Инновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург-Зеленогорск, 2017); X, XI республиканской научно-практической конференции Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием «Актуальные проблемы неврологии» (Сыктывкар, Республика Коми, 2017, 2018); Международном

медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2017, 2018), Юбилейном конгрессе с международным участием «XX Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2018).

Внедрение результатов в практику

Основные результаты работы внедрены в практику и используются в лечебно-диагностической работе клинических и отделенческих больницах Министерства транспорта Украины, железнодорожной клинической больницы Донецка, лечебных учреждений ДНР, Института неотложной и восстановительной хирургии НАН Украины. Теоретические и практические материалы исследования включены в учебный процесс кафедры детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», используются для подготовки лекций и практических занятий с клиническими ординаторами, интернами, слушателями курсов тематического усовершенствования и профессиональной переподготовки врачей.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 67 печатных работ, из них в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК 18 работ (из них 11 – в Российской Федерации), получено 2 патента на полезную модель.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором подготовлен дизайн и комплексная программа диссертационного исследования. Самостоятельно выполнен аналитический обзор отечественной и иностранной литературы по тематике проводимого исследования.

Автор принимал непосредственное участие в клиническом обследовании

участников исследования, в организации и проведении инструментального и лабораторного исследований. Автором проведена оценка результатов, полученных в процессе работы данных лабораторных, инструментальных и клинических исследований. Автор самостоятельно провел статистическую обработку полученных данных, выполнил анализ и дал научную интерпретацию полученных результатов с формулировкой выводов и практических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 331 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, 9 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, указатель литературы, приложение.

Библиографический указатель включает 67 отечественных и 528 иностранных источников литературы. Работа иллюстрирована 91 таблицей и 59 рисунками.

ГЛАВА 1. РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Основные положения концепции стресса

Проблема стресса имеет важное значение в жизни современного человека и в последнее десятилетие приобретает междисциплинарный характер. Стресс является предметом исследования в медицине, биологии, психологии, социологии и других отраслях знаний. Активно изучаются различные механизмы реализации стресса в организме и возможные последствия длительно действующих факторов стресса.

Биологическая концепция стресса была сформулирована канадским физиологом Г. Селье в 1936 году, который определил стресс как общеадаптационный синдром и сформулировал понятие стресса: «Стресс есть неспецифический ответ организма на любое предъявляемое ему требование» и состоит из набора специфических физиологических реакций, которые являются одинаковыми независимо от характера стрессового фактора (Селье Г., 1979).

Согласно результатам исследований, проведенных Г. Селье, реакция организма на стресс имеет этапный характер и развивается в определенной последовательности (Селье Г., 1960):

первая стадия – тревоги, связанная с мобилизацией защитных систем организма;

вторая стадия – резистентности (сопротивления), направленная на поддержание постоянства внутренней среды в изменившихся условиях существования;

третья стадия – истощения, развивается при длительном либо чрезмерном воздействии на организм, когда исчерпываются имеющиеся резервы к адаптации.

Г. Селье различал понятия «стресс» и «стрессор». Стресс – это процесс адаптации, стрессор – это фактор, который вынуждает функции организма отклоняться от гомеостаза (Robert L. and Labat-Robert J., 2015) и запускает процесс стресса. При этом стрессор должен быть достаточно значимым, чтобы представлять угрозу постоянству внутренней среды (Selye H., 1956).

В 1960 годах работы Д. Мейсона показали важность эмоциональной активации в интенсивности реакции на стресс (Mason J.W., 1971). На основании многочисленных экспериментов Д. Мейсон доказал, что психологическое воздействие является одним из наиболее мощных природных стимулов, влияющих на активность ГГНС, и особенно сильными были воздействия, связанные с новизной ситуации, неопределенностью и непредсказуемостью. Ответ на действие стрессора зависел от того, как конкретный индивид интерпретировал конкретную ситуацию, ее цели, каковы были его ожидания и способы защиты.

Впоследствии в разработке когнитивной теории стресса приняли участие ряд ученых. S. Levin в экспериментах на крысах-самцах, у которых вызывал отвращение к вкусу молока введением LiCl, показал важность влияния новизны, непредсказуемости действия стрессора на интенсивность биологической стресс-реакции (Hennessy J.W. et al., 1976). В последующем R. Lazarus и его ученица S. Folkman обосновали когнитивную теорию стресса, согласно которой стратегия преодоления стресса у человека определяется двумя основными факторами: имеющимися у человека личностными и социальными возможностями, а также когнитивной оценкой конкретных событий (Lazarus R.S., 1993). Эта теория учитывает высокую вариабельность в реакции на стресс, как в рамках генетического наследия, так и личной истории контакта со стрессорами.

L. Levi определил и обосновал важную роль эмоциональной составляющей в генезе адаптивных реакций животных и человека, ввел понятие «эмоционального стресса». Предложенная им эмоциональная теория стресса отражает эмоциональную реакцию человека на действие стрессорных факторов, что в значительной степени определяет индивидуальность в реакции на действия

стрессоров. Возникновение эмоционального стресса не связано с физическим воздействием. Физиологические реакции, опосредующие биологический и эмоциональный стресс, проявляются однотипными симптомами, но в их возникновении имеются существенные различия. Если биологический стресс является следствием непосредственного повреждающего действия стрессора, эмоциональный стресс – это результат сложных психических процессов, подвергающихся когнитивной оценке, сравнением с хранящимися в памяти аналогичными пережитыми событиями, и в случае возможной угрозы, воздействие идентифицируется как стрессовое (Levi L., 1972).

Теория L.Levi полностью соотносится с теорией функциональных систем, предложенной П.К. Анохиным, согласно которой психосоциальный стресс возникает у человека и животных в конфликтных ситуациях, которые препятствуют удовлетворению жизненно важных биологических или социальных потребностей. В таких ситуациях ведущим фактором развития эмоционального стресса являются отрицательные эмоции. С позиции функциональных систем организм представляет собой слаженное взаимодействие множества центрально-периферических саморегулирующихся систем и характеризуется специфическими реакциями различных функциональных систем организма (особенно, метаболического и гомеостатического уровней), в которых избирательно принимают участие различные органы и ткани организма (Анохин П.К., 1965, 1966, 1968; Судаков К.В. и Умрюхин П.Е., 2010).

Таким образом, стрессоры можно разделить на две большие группы: биологические и психосоциальные (Dayas C.V. et al., 2001; Jacobson L., 2005). Реакция на биологические стрессоры, в отличие от ответа на психосоциальные, происходит без участия сознания за счет врожденных генетических механизмов и не может контролироваться человеком. Некоторые авторы предлагают классифицировать стрессоры как интероцептивные и экстероцептивные (Sawchenko P.E. et al., 2000), системные и процессуальные (Herman J.P. and Cullinan W.E., 1997), реактивные и опережающие (Herman et al., 2003).

Основное предназначение стрессовых реакций – поддержание гомеостаза. Для его сохранения организмы в процессе эволюции выработали интегрированный ответ на действие повреждающих факторов, который управляется стрессорной системой (СС), оснащенной центральными и периферическими нейроэндокринными механизмами (Selye H., 1936). СС функционирует через координированную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и локуса голубое пятно/адреналин (ГП/А) вегетативной нервной системы, ее симпатического отдела (Морозов В.Н. и Хадарцев А.А., 2010; Chrousos G.P., 2009; Szabo et al., 2012; Nicolaides et al., 2015).

Важно отметить, что ГГНС является одной из многих эндогенных стресс-реактивных систем, которые совместно с симпато-адреналовой системой (САС) способствуют широкому распространению стрессорного ответа. Существуют другие системы, которые имеют временные связи со стрессорными стимулами, включая высвобождение пролактина (Labad J. et al., 2014), гонадальных стероидных гормонов (Retana-Márquez S. et al., 2003), провоспалительного цитокина IL6 (Jankord R. et al., 2010) и др..

Следует отметить, что реакция на действие стрессоров не является основной для ГГНС. Глюкокортикоидные гормоны (ГКГ) играют важнейшую роль в мобилизации и распределении энергии в системах и необходимы для обеспечения доступности энергии даже в отсутствии действия стрессогенных факторов (гликогенолиз в печени и процессы липолиза для образования энергии). Наблюдается циркадный ритм активации ГГНС с пиковыми уровнями в период бодрствования (Kalsbeek A. et al., 2012).

1.2 Строение и функциональная организация деятельности стрессорной системы

1.2.1 Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в реализации ответа на действие факторов острого и хронического стресса

Активация ГГНС в ответ на действие стресса во многом зависит от характеристик действующего стрессора и индивидуальных особенностей организма (Ермакова И.В., 2014; Herman J.P. et al., 2016). Информация о значимых по силе биологических стрессорах, представляющих прямую угрозу гомеостазу (воспаление, гипоксия, гипогликемия, кровопотеря и т.п.), передается непосредственно в паравентрикулярное ядро гипоталамуса (ПВЯ), нейроны которого высвобождают кортикотропин-релизинг гормон (КТРГ), 41-аминокислотный пептид (Herman et al., 2003). Кроме ПВЯ нейроны, секретирующие КТРГ, находятся в ГП. Активация нейронов КТРГ и синтез гормона происходят под воздействием центростремительных нейронов ствола головного мозга и лимбической системы (Aguilera G. and Liu Y., 2012). Поступающий в гипофизарное портальное сплетение КТРГ перемещается в передний гипофиз, где соединяется с рецепторами, связанными с G-белком (CRHR1 и CRHR2 рецепторы) и активирует аденилатциклазу. В результате происходит высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ) (Aguilera G., 1994). Экспериментальное исследование L. Muglia с соавт., проведенное на нокаутных по КТРГ мышам свидетельствует, что КТРГ необходим как для базального, так и для стресс-индуцированного высвобождения АКТГ (Muglia L. et al., 2001). В активацию ГГНС вовлечены КТРГ-подобные пептиды: урокортин I, II и III (Kageyama K. et al., 2010; Stengel A. et al., 2014). КТРГ и урокортины кодируются различными генами и экспрессируются в различных тканях (Xing Y. et al., 2010; van der Meulen T. et al., 2014). Урокортины оказывают влияние на проявление стрессовых реакций: уменьшают выраженность тревожных расстройств, депрессии, реактивности артериального давления. (Riester A. et al.,

2012). Опубликованные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что урокортины и КТРГ оказывают регулирующее воздействие на продукцию ГКГ, как через центральные механизмы, так и через структуры коры надпочечников (Tsatsanis C. et al., 2007).

Вместе с КТРГ в регуляции освобождения АКТГ при стрессе играет важную роль аргинин вазопрессин (АВП) или антидиуретический гормон (Ramos A.T. et al., 2006). АВП представляет собой небольшой пептидный гормон, имеющий кольцевую структуру и содержащий 9 аминокислот. Помимо регуляции осмолярности плазмы и объема циркулирующей крови, стимулом для секреции АВП является действие факторов стресса (Здюмаева Н.П., 2014; Antoni F.A., 2017). Описаны три различных рецептора АВП: эффекты V2R рецептора опосредуются ЦАМФ, эффекты, опосредованные активацией V1aR и V1bR рецепторов - сигналами кальция (Thibonnier M. et al., 2002). Как КТРГ, так и АВП вовлечены в контроль секреции АКТГ при различных моделях стресса (Ramos A.T. et al., 2006). Используя методику блокады рецепторов КТРГ и АВП (Serradeil-Le Gal C. et al., 2005), было продемонстрировано, что действие различных факторов стресса могут избирательно активировать различные системы мозга и способствовать выделению различных видов нейромедиаторов (Pasak K. and Palkovits M., 2001). АВП оказывает действие через V1bR рецепторы, что приводит к активации протеинкиназы C, которая усиливает эффект КТРГ на высвобождение АКТГ. Действие самого АВП недостаточное, чтобы самостоятельно стимулировать адекватное образование АКТГ у большинства животных и человека (Aguilera G. and Rabadan-Diehl C., 2000).

Адренотропный гормон представляет собой пептид, состоящий из 39 аминокислот и вырабатывается клетками передней доли гипофиза. Помимо КТРГ и АВП, продукция АКТГ регулируется различными факторами. Так окситоцин конкурирует с АВП за его рецепторы (Neumann I.D. et al., 2000), опиоидные пептиды угнетают синтез КТРГ в гипоталамусе (Taylor T. et al., 1983), эндоканнабиноиды подавляют базовую секрецию АКТГ и тормозят его продукцию при стрессовом воздействии (Gorzalka B.B. and Hill M.N., 2009), белок-супрессор

цитокиновой сигнализации угнетает продукцию АКТГ. Катехоламины оказывают стимулирующее действие на секрецию АКТГ через активацию образования КТРГ (Al-Damluji S. and Francis D., 1993). КТРГ увеличивает выработку АКТГ посредством стимуляции АВП и оказывает регулирующее действие на ГГНС при действии стрессоров (Giordano R. et al., 2006; Spencer S.J. et al., 2012). Цитокины – интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6 и TNF- α стимулируют секрецию АКТГ посредством воздействия на гипоталамус (Guzmán C. et al., 2010; Tkachenko I.V. et al., 2011).

В физиологических условиях синтез ГКГ контролируется, в первую очередь, АКТГ (Xing Y. et al., 2011). В коре надпочечников АКТГ оказывает влияние на рецепторы меланокортина 2 (MC2R) в пучковой зоне. Связывание АКТГ с MC2R приводит к увеличению секреции протеинкиназы А, что способствует реакции фосфорилирования острого стероидогенного белка, оказывающего влияние на транспорт холестерина, из которого синтезируются стероидные гормоны, и в конечном итоге приводит к увеличению синтеза ГКГ (Walker J.J. et al., 2014).

Передача сигнала АКТГ к надпочечникам осуществляется посредством стимуляции аденилатциклазы и и внутриклеточной цАМФ. В этом процессе принимает активное участие протеинкиназа (Sewer M.B. and Waterman M.R., 2003). АКТГ оказывает на надпочечники острое либо хроническое воздействие. Острое действие опосредовано активацией стероидного, который способствует передислокации холестерина с наружной на внутреннюю мембрану клетки (Manna P.R. et al., 2009). Хроническое действие АКТГ стимулирует образование ферментов, которые участвуют в процессе образования стероидов (Xing Y. et al., 2010).

Функционирование ГГНС имеет достаточно сложную биологию: секреторные нейроны ПВЯ таламуса не являются единственным регулятором активации ГГНС (Makara G.B. et al., 1981). L. Muglia с соавт. в экспериментах на мышях с нокаутом продукции КТРГ показала, что у самок определяется ответ на

действие стрессоров в виде слабой продукции кортикостерона (Muglia L.J. et al., 2001).

Выделение ГКГ надпочечниками носит пульсирующий характер (Lightman S.L. et al., 2008). Пульсирующий характер возникает, начиная с базального уровня (в условиях отсутствия действия стрессоров) и сохраняется при действии острого и хронического стресса. Степень реакции на действие стрессоров зависит от того, в какой период времени будет происходить его действие: стрессоры, действие которых приходится на фазу нарастания активности надпочечников, дают более массивный глюкокортикоидный отзыв, чем те, которые приходятся на фазу падения активности надпочечников (Lightman S.L. et al., 2008).

Психологические стимулы передаются в ПВЯ через более сложные схемы, чем при биологическом стрессе, включая одну или несколько структур лимбической системы. Эти структуры обрабатывают полимодальную сенсорную информацию о потенциальной угрозе и генерируют упреждающий ответ на управление реальной или предполагаемой угрозой здоровью или благополучию. Входы из нескольких областей лимбических структур сходятся и обеспечивают прямые проекции на ПВЯ (Radley J.J and Sawchenko P.E., 2011), причем стресс-возбуждающие и стресс-лимитирующие структуры реконфигурируются и упрощаются, что направлено на оптимизацию сетевой реакции на стресс (Ulrich-Lai Y.M. and Herman J.P., 2009).

Активация ГГНС при действии стрессоров происходит за счет прямого действия на нейроны ПВЯ, что приводит к высвобождению КТРГ. В качестве источников стимуляции выступают нейроны, несущие информацию о проблеме гомеостаза:

– мозговые норадренергические нейроны, которые получают информацию от висцеральных афферентов парасимпатической и симпатической нервной системы и обеспечивают быстрый ответ на непосредственные физиологические возмущения (гиповолемия, боль, воспаление) (Herman J.P. et al., 2003; Ulrich-Lai Y.M. and Herman J.P. 2009);

- стресс-возбуждающие нейропептидергические нейроны, включая ангиотензин II (АТII), глюкагоноподобный пептид 1 (из ядра одиночного пути (ЯОП)) и нейропептид Y (Herman J.P. et al., 2007). Пептидергическая иннервация из висцеросенсорных рецепторов происходит в ответ на изменения баланса жидкость/электролиты, сердечно-сосудистые проблемы, висцеральные заболевания, нарушения обмена веществ;

- глутаматергических нейронов, предположительно, локализованных в гипоталамусе и ЯОП (Ulrich-Lai Y.M. et al., 2011; Ziegler D.R. et al., 2012);

- цитокинов и других воспалительных факторов (простагландины), в основном из ЯОП. Также имеются данные, что цитокины способствуют синтезу и высвобождению простагландинов из эндотелиальных клеток в плотно васкуляризованном ПВЯ (Rivest S., 2001);

- согласно имеющимся исследованиям, ГАМК может способствовать возбуждению ГГНС при хроническом действии стрессоров (Hewitt S.A. et al., 2009).

Ограничение активации ГГНС важно для управления глюкокортикоидными ответами. Указанный процесс осуществляется через быстрое отключение высвобождения АКТГ с последующим более медленным снижением секреции глюкокортикоидов. Оба указанных механизма частично опосредованы механизмами отрицательной обратной связи, вероятно, через воздействие на глюкокортикоидные рецепторы (GR) (Herman J.P. et al., 2012). Быстрое ингибирование продукции АКТГ опосредуется различными механизмами:

- за счет механизмов отрицательной обратной связи с подавлением экспрессии и высвобождения КТРГ и АВП: в ПВЯ связывание ГКГ с GR стимулирует быстрый синтез эндоканнабиноидов (ЭК), которые связывают рецепторы CB1 на пресинаптических терминалях, ингибируя высвобождение глутамата, блокируя возбудимость нейронов ПВЯ (Di S. et al., 2003 - 1; Evanson N.K. et al., 2010). Регуляция может быть острой и хронической с низким уровнем регуляции экспрессии КТРГ и АВП в нейронах ПВЯ;

– ГАМК-ергическими проекциями на нейроны ПВЯ, секретирующими КТРГ из различных ядер гипоталамуса (медиального преоптического, дорсомедиального и латерального), ядер концевой пластинки и *zona incerta* (Herman J.P. et al., 2012);

– ингибирование может происходить с помощью нейропептидергических терминалов, в качестве возможных кандидатов выступают энкефалины, соматостатин, меланин (Herman J.P. et al., 2012);

– активация нейронов ПВЯ может контролироваться внутри самого ядра. Имеются данные о высвобождении ЭК в ответ на действие стрессоров, который может действовать независимо от ГКГ и ингибировать нейроны КТРГ. Имеются данные, что расположенные в ПВЯ астроциты могут играть роль в сигнализации ЭК (Di S. et al., 2013 – 2).

В транссинаптическом ингибировании нейронов КТРГ ПВЯ принимают участие префронтальная кора (ПФК) и гиппокамп за счет глутаматэргического ингибирования ПВЯ-проекционных нейронов в ядре концевой пластинки (Ulrich-Lai Y.M. and Herman J.P., 2009). Кроме того, ПФК и гиппокамп способны оказывать влияние на экспрессию GR и минералокортикоидных рецепторов (MR) для участия в регулировании обратной связи ГГНС (Herman J.P., 1993).

1.2.2 Реакция симпато-адреномедуллярной системы на действие стрессоров

1.2.2.1 Функция периферических катехоламинэргических систем при реализации реакции на действие стрессоров

Адреналин (А) представляет собой нейротрансмиттер и нейрогормон, быстро высвобождающийся из мозгового вещества надпочечников в систему кровообращения в ответ на действие стрессоров. В отличие от кортикостероидов, А опосредует краткосрочные ответы на стрессоры, инициируя поведенческие и физиологические изменения, позволяющие организму противостоять стрессовым

стимулам и преодолевать их, следуя классическому принципу «борьбы или бегства», описанному Кэнноном и Де Ла Пасом в 1911 году (Cannon W.G. and De La Paz D., 1911).

Существует несколько периферических катехоламинергических систем, которые по разному реагируют на действие стрессоров (Goldstein D.S. and Kopin, I. J., 2008; Kvetnansky R. et al., 2009; Goldstein D.S., 2010).

Мозговой слой надпочечников производит до 80% А и 20% норадреналина (НА) и является основным источником А в периферической крови. Стрессоры изменяют синтез катехоламинов мозговым слоем надпочечников через изменение активности трех ключевых ферментов, участвующих в образовании катехоламинов: тирозингидроксилазы (ТН), допамин-бета-гидроксилазы (DBH) и фенолэтаноламин N-метилтрансферазы (PNMT). (Kvetnansky R. and McCarty R., 2007; Goldstein D.S., 2010).

Тирозин – непосредственный предшественник катехоламинов. Под воздействием тирозин-гидроксилазы из L-тирозина образуется L-дигроксифенилаланин (L-ДОФА). Из L-ДОФА под воздействием фермента ДОФА-декарбоксилазы в присутствии пиридоксальфосфата образуется дигидроксифенилэтиламин (дофамин). Дофамин-β-гидроксилаза (оксидаза со смешанной функцией), катализирует превращение дофамина (ДА) в НА. Адреналин образуется путем метилирования НА, катализатором процесса выступает PNMT. Экспериментальные исследования, проведенные с крысами и мышами показали, что образование А регулируется *in vivo* действием стрессоров посредством контроля над генетической регуляцией биосинтеза PNMT (Kvetnansky R. et al., 2009; Wong D.L. et al., 2010) в мозговом слое надпочечников. Мозговой слой надпочечников реагирует на иммобилизационный стресс, гипогликемию, эмоциональный стресс, шок и страх (Сейдахмедова З.Ж. и Ташенова Г.К., 2005; Gu S. et al., 2016). Иммобилизационный стресс усиливает экспрессию как м-РНК PNMT, так и соответствующего белка (Tai T.C. et al., 2007). Количество м-РНК PNMT и белка быстро увеличивается после 30-й минуты иммобилизационного стресса, достигая максимума через 2 часа.

Повторная иммобилизация не уменьшала величин индукции ни м-РНК PNMT, ни белка. Это свидетельствует, что через 6 дней ежедневной иммобилизации по 30 минут или 2 часа животные не привыкали к стрессу. Это согласуется с более ранней работой Kvetnansky R. и др. (2002), которые показали, что ежедневная иммобилизация животных по 2 часа в течение 42 дней не сопровождалась привыканием к действию стрессора (Kvetnansky R. et al., 2002).

Другие виды стресса также активируют PNMT, включая холодовое воздействие (4°C), физическую нагрузку и гипогликемию (Kvetnansky R. et al., 2009; Wong D.L. et al., 2010). Однако степень активности PNMT находится в сильной зависимости от типа стресса (психологического, физического или физиологического) и его интенсивности. Иммобилизационный стресс, интенсивный физический и психологический стресс у крыс вызывает заметные изменения как надпочечниковой м-РНК, так и белка. В тоже время, крысы привыкают к хроническому холодовому стрессу, особенно при прерывистом воздействии, с уменьшением содержания мозгового PNMT, ответственного за стресс-реакцию.

Адренергические ядра в стволе головного мозга и хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников являются основным источником А в реализации реакции стресса. Восходящие и нисходящие эфферентные пути регулируют производство и использование А в центральной нервной системе (ЦНС). Мозговые хромаффинные клетки надпочечников регулируют выработку и мобилизацию периферического А. Циркулирующий А, в основном, синтезируется в надпочечниках. Установлено, что катехоламины фактически не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), хотя небольшое количество катехоламинов может проникать в ЦНС в участках, где имеется повреждение ГЭБ или его отсутствие (Kostrzewa R.M., 2007). Адреналин, образованный в надпочечниках, способен активировать b-адренергические рецепторы на вагусных афферентах, что сопровождается выделением НА блуждающим нервом (Rooszendaal B. et al., 2009). В свою очередь, НА способен активировать ядро одиночного пути (NTS) и голубое пятно (ГП), способствуя высвобождению НА из

NTS и ГП и стимуляции латеральной миндалины основания (BLA) (Rooszendaal B. et al., 2009). BLA дополнительно активирует неокортекс и гиппокам, хвостатое ядро и другие области мозга (схемы консолидации памяти). Взаимодействие между неокортексом и некоторыми корковыми областями мозга позволяет модулировать консолидацию памяти. ГКГ, синтезированные и поступающие из коры надпочечников, дополнительно модулируют активность NTS, BLA, ГП, неокортекс, гиппокамп, хвостатое ядро и другие области мозга, связанные с консолидацией памяти, и тем самым, с обучением и схемой памяти.

Основным нейротрансмитером периферического звена симпатической системы является НА. СНС участвует во многих патофизиологических реакциях на стресс, таких как гипертония, аритмия, холодное и физическое воздействие, гипотония, кровопотеря, боль, гиповолемия (Eiden L.E., 2013; Matsuura N. et al., 2015). Сравнительно недавно была обнаружена активность PNMT в звездчатых ганглиях взрослых мышей (Kubovcakova L. et al., 2006). Экспрессия гена PNMT и уровни белка PNMT увеличивались в звездчатом ганглии после воздействия одного, и особенно нескольких стрессоров.

Функция допамина (ДА) в большей степени известна в качестве нейротрансмиттера в головном мозге, и в меньшей степени на периферии. Его концентрация в надпочечниках гораздо меньшая в сравнении с А и НА. Однако, содержание ДА в плазме крови сопоставимо с А. Около 50-90% плазменного ДА образуется в терминалях симпатических нервов посредством экзоцитоза (Goldstein D. S. and Holmes C., 2008). Действие стрессоров вызывает высвобождение НА из симпатических волокон и повышение его содержания в плазме крови в значительно большей степени, чем ДА (Goldstein D. S. and Holmes C., 2008; Goldstein D. S., 2010). В этой связи значение ДА в реакции на стресс периферических симпатических структур менее значима в сравнении с НА.

Интересные результаты исследования мышей с нокаутом гена PNMT с неопределяемыми уровнями А в плазме. Во время тренировки у животных с нокаутом развивалось более значимое повышение артериального давления (АД) и ремоделирование левого желудочка, чем у контрольных мышей (Bao X. et al.,

2007). Проведенное исследование показывает, что А защищает от стрессовой гипертонии, возможно, путем стимуляции сосудорасширяющих β -рецепторов. Адреналин не только защищает от высокого АД во время физической нагрузки, но также выступает в качестве протектора при сахарном диабете (Ziegler M. G., et al., 2011 - 1). Проведенные эксперименты свидетельствуют, что А может играть и роль защитного фактора при метаболическом синдроме (Ziegler M. G. et al., 2012 – 2). Хотя кратковременный эффект фармакологических доз А заключается в увеличении уровня глюкозы в крови и уменьшении чувствительности к инсулину, долгосрочный нокаут продуцирования А усугубляет диабетическую гипергликемию и резистентность к инсулину. Можно предположить, что это связано со стимуляцией А β_2 -рецепторов.

Регулирование выброса А и НА в эксперименте находится в прямой зависимости от действия стрессоров. Гипогликемия и иммобилизация вызывают, главным образом, выброс А. Холодовое воздействие и боль стимулируют выход НА (Goldstein D. S. and Kopin, I. J., 2008). Механизм выделения катехоламинов идентичен в мозговом слое надпочечников и в терминалях симпатических нервных волокон. Ацетилхолин, высвобождаемый из симпатических преганглионарных волокон, связывается с никотиновыми холинергическими рецепторами и приводит к деполяризации клеточной мембраны, что сопровождается увеличением проницаемости мембраны для натрия, и в конечном итоге способствует притоку кальция внутрь клетки. Затем везикулы, содержащие катехоламины, сливаются с мембраной хромафинных клеток надпочечников и мембраной симпатического нейрона и посредством экзоцитоза выделяют катехоламины вместе с другими нейропептидами, АТФ и фракцией растворимого ДВН. После экзоцитоза катехоламины, которые не подвергаются обратному захвату и местному метаболизму, поступают в кровь. Обмен катехоламинов происходит достаточно интенсивно. Период полураспада НА в плазме крови составляет 2,5 минуты (Esler M. et al., 1979). В условиях покоя низкие уровни катехоламинов высвобождаются в кровь из мозгового слоя надпочечников и окончаний симпатических нервов в равных количествах. Однако во время действия

стрессоров большее количество А (до 90%) и значительное количество НА (до 30% от общего количества циркулирующего НА) высвобождаются мозговым слоем надпочечников. Оставшиеся 70% НА образуются в симпатических терминалях. Плазма крови человека содержит шесть катехоламинов: А, НА, ДА, предшественник ДА L-ДОФА, метаболит НА – дегидроксифенилгликоль (DHPG), метаболит ДА – дигидрофенилуксусную кислоту (DOPAC).

Дегенерация катехоламинов в крови происходит под воздействием 3-О-метилирования (COMT), окислительного дезаминирования (МАО) и через конъюгацию в сульфат и глюкуронид. Активность COMT и МАО изменяется при действии стрессоров и находится в зависимости от штамма животных, модели стресса, длительности действия стрессоров (Mikhailova O. N. et al., 2005; Smolka M. N. et al., 2005; Jabbi M. et al., 2007), повторных иммобилизационных стрессов (Kubovcakova et al., 2006) и многих других факторов (Матющенко Н.С. и др., 2012).

Исторически А ассоциировался с краткосрочной стрессовой реактивностью с целью адаптироваться к действию стресса и по возможности обеспечить устойчивость к действующим стресс-факторам. Однако, в настоящее время не до конца понятны механизмы, приводящие к устойчивому повышению уровней А с высокой чувствительностью к действующим стрессорам и склонностью к развитию стресс-заболеваний. Известно достаточное количество исследований, позволяющих связать ССЗ с А и стрессом (Zhang DY and Anderson AS., 2014). Например, установлено, что пульсирующее повышение А во время стресса сопровождается увеличением кровотока в системе кровообращения и вызывает вазоконстрикцию, тем самым повышая систолическое артериальное давление (САД) в течение короткого временного отрезка (Hoffman B.B., 2001). Адреналин также снижает диастолическое артериальное давление (ДАД), что связано с воздействием на β_2 -рецепторы. Однако, эти реакции происходят при низких концентрациях А. При высоких уровнях А в крови α -адренергические рецепторы, присутствующие в большем количестве, чем β -адренергические рецепторы, приходят в состояние активности, что вызывает вазоконстрикцию и выраженное

повышение кровяного давления. Хронический стресс связан с артериальной гипертензией (АГ), но вклад А в этот процесс еще предстоит уточнить. Недавно проведенные исследования показали, что стресс-воздействия приводят к изменяющимся уровням А у людей, которые обладают специфическими полиморфизмами в гене PNMT (Ji Y et al., 2008), что указывает на важную потенциальную роль генетики в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с А (Обыденникова О.Н. и др., 2011; Орлова Н.В. и др., 2011).

Эмоциональные, физиологические и физические стрессы участвуют в формировании острых и хронических кардиомиопатий, которые изменяют характер церебральной гемодинамики и могут привести к внезапной смерти, однако лежащие в их основе патофизиологические изменения требуют уточнения. Известно, что адренергически опосредованные изменения, такие, как эпикардиальный вазоспазм, микрососудистая дисфункция, гипердинамическое сокращение, обусловлены прямым действием катехоламинов на кардиомиоциты (Mausbach H.T. et al., 2010; Zeb M., et al., 2011).

Abraham и др., (2009) описали синдром «стрессовой кардиомиопатии», который был обусловлен интенсивным эмоциональным или физическим стрессом, вызывал кратковременную сердечную дисфункцию и был связан с чрезмерной симпатической стимуляцией. Используя коронарную ангиографию исследователи показали, что внутривенное введение А или агониста β -адренергического рецептора добутамина, вызывало сходные симптомы: удлинение интервала QRS и быстро обратимую сердечную дисфункцию (Abraham J. et al., 2009). В другом исследовании высказывалась озабоченность по поводу того, что люди с нарушениями сердечной деятельности подвергаются риску в случае поездок в условия высокогорья с выполнением физических нагрузок, поскольку физиологическая адаптация может не наступить (Higgins J.P. et al., 2010). Tillinger A. и др. (2006) показали, что умеренный гипоксический стресс селективно индуцирует экспрессию гена PNMT в предсердиях у крыс (Tillinger A. et al., 2006).

Кардиореспираторная функция очень чувствительна даже к небольшим колебаниям концентрации кислорода в крови, содержание которого регулируется семейством транскрипционных факторов и гипоксически-индуцируемых факторов (Peng Y-J. et al., 2011). Было показано, что у гетерозиготных HIF2a – мышей, которые имеют частичный дефицит HIF2a, каротидный узел проявляет высокую чувствительность к гипоксии вследствие неблагоприятных изменений в кардиореспираторной системе. Возбуждение симпатической нервной системы, которая активируется рефлекторно гиперстимуляцией сонного узла, приводит к высоким уровням НА в плазме крови. Кроме того, в мозговом слое надпочечников транспортная функция митохондрий изменяется в соответствии с окислительным стрессом.

Тяжелые реакции в ответ на действие острого стресса способны усугубить синдром сердечной недостаточности и транзиторную систолическую дисфункцию левого желудочка (Wittstein I.S., 2012; Leite S. et al., 2015). Экспрессивная симпатическая стимуляция играет патогенную роль в развитии стресс-кардиомиопатии. Уровни плазменного НА значительно увеличены у пациентов с кардиомиопатией, вызванной стрессом (Wittstein I.S., 2012).

Кроме того, имеются сведения о влиянии адренергических механизмов на функцию иммунной системы (Шилов Б.И. и Орлова Е.Г., 2002).

1.2.2.2 Роль центральных симпатических структур в реализации стрессорных реакций

Голубое пятно (ГП) является частью центральной стрессорной системы (Itoi K. and Sugimoto N., 2010; Caroccia S. et al., 2013), о чем свидетельствует стойкая активация ГП при ответе на действия стрессоров (George S. A. Et al., 2013). ГП является структурой мозга с самой большой продукцией НА и проецирует аксоны в большинство областей головного и спинного мозга. При изучении нейронных путей, связанных с ГП, становится очевидным, что проекционные волокна ГП обладают высокой селективностью, в отличие от афферентных

трактов, имеющих значительную вариабельность (Aston-Jones G. and Waterhouse B., 2016). Реализация эфферентной активности ГП реализуется через α_1 , α_2 или β -адренорецепторы. Активация α_1 и β -адренорецепторов НА вызывает возбуждение, тогда как активация α_2 рецепторов приводит преимущественно к ингибированию нейронов (Jones B.E., 2005). В тоже время воздействие НА на α_2 рецепторы префронтальной коры (ПФК) приводит к активации нейронов.

Голубое пятно у грызунов, в частности крыс, содержит 1500 нейронов на каждой стороне ствола мозга (Itoi K., 2008). Нейрональные источники, вызывающие активацию ГП при действии стрессоров, до конца не известны. ГГНС регулируется рядом нейронных и гормональных входов в гипоталамус. Норадренергическая система является важной в активации ГГНС, главным образом действуя на нейроны ПВЯ, секретирующие КТРГ (Goel N.B., 2014). Ma S. и Morilak D.A. в эксперименте показали, что микроинъекция НА непосредственно в ПВЯ взрослых крыс увеличивают экспрессию гена КТРГ в ПВЯ параллельно с высвобождением АКТГ из гипофиза. Влияние НА на ПВЯ-КТРГ-нейроны, вероятно, опосредуется через β_1 -адренергические рецепторы (Ma S. and Morilak D. A., 2014).

Стресс-индуцированная активация нейротрансмиссии НА обеспечивает поведенческие реакции, вызванные острым стрессом (Itoi K., 2008). Нейроны ГП являются единственным источником НА для гиппокампа и неокортекса, что подразумевает его участие в реакции страха и формировании памяти на действующий стрессор (Berridge, C.W. and Waterhouse, B.D. 2003). Нейроны ГП активируются при действии ряда остро действующих стрессоров (Curtis A.L. et al., 2012), хронический стресс также вызывает возбуждение нейронов голубого пятна, но длительность активности ограничена во времени (Jedema, H.P. and Grace, A.A., 2003).

1.2.2.3 Значение отдельных областей головного мозга в обеспечении реакции центральных и периферических отделов стрессорной системы на действие острых и хронических стрессоров

Префронтальная кора (ПФК), являясь высокоразвитой структурой коры у приматов и людей ответственной за особенно сложные когнитивные процессы, подвержена уязвимости под действием различных факторов. Имеются сведения, что функция ПФК нарушается при депрессии, посттравматическом стрессовом расстройстве (Arnsten A.F., 2009a, Gamo N.G. and Arnsten F.F., 1997), действии стрессоров (McEwen B.S. and Gianaros P.J., 2011).

Стрессовые воздействия оказывают функционально значимое влияние на количество дендритных шипиков, число синапсов во многих областях мозга, включая гиппокамп, префронтальную кору, миндалину, что обуславливает влияние не только на когнитивные процессы, но и на эмоциональную регуляцию, нейроэндокринные и вегетативные функции (McEwen B.S. and Gianaros P.J., 2011).

Стресс оказывает двухфазное влияние на ПФК в зависимости от длительности действия стрессоров. У 3-4 недельных крыс различные острые стрессоры (принудительное плавание, иммобилизация) способствуют как зависящему от ПФК поведению, так и длительному возбуждению, которое сохраняется через 4 часа от начала действия стрессора. ГКГ опосредуют эти эффекты и облегчают возникновение возбуждения, а также оказывают влияние на поведение, которое зависит от медиальной ПФК через механизмы, не связанные с GR рецепторами (Yuen E.Y. et al., 2009 ; Yuen E.Y., et al., 2011). В тоже время хронический стресс длительностью 7 дней нарушал у крыс аналогичного возраста память о временном порядке распознавания, когнитивный процесс (контролируемый медиальной ПФК), а также вызывал снижение AMPAR- b NMDAR-опосредованную синаптическую передачу и экспрессию глутаматовых рецепторов в медиальной ПФК (Yuen E.Y. et al, 2011). Хронический стресс вызывал функциональные и структурные изменения в ПФК, миндалине и гиппокампе (McEwen B.S. and Gianaros P.J., 2011).

Глюкокортикоидный гормон способствуют двухфазному влиянию различных стимулов на функцию ПФК через воздействие на глутаматергические,

ГАМКергические и норадренергические системы, в которых эндоканнабиноиды (ЭК) выполняют важную регуляторную роль, которая включает взаимодействие между ПФК, миндалиной и гиппокампом. Миндалины взаимодействуют с медиальной ПФК в регуляции глюкокортикоидного эффекта при нарушении функциональной памяти (Roosendaal B. et al., 2002). В миндалине ЭК улучшают у крыс формирование памяти и обеспечивают модуляцию памяти ГКГ (Campolongo P. et al., 2006, Hill M.N. and McEwen B.S., 2007). Это реализуется через торможение ЭК синтеза GABA, что приводит к блокированию образования норадреналина (НА).

Экспериментальные исследования гиппокампа на моделях животных позволяют понять влияние стрессовых воздействий на мозг человека, в частности, гиппокамп (McEwen B.S. and Morrison J.H., 2013). К последствиям неблагоприятных воздействий, в частности, при сменной работе, хроническом стрессе можно отнести изменения в структуре мозга и функциональной активности; благоприятное воздействие оказывает физическая активность (Sheline Y.I., 2003). Срыв циркадной функции, например, при сменной работе, вызывает атрофию дендритов и снижает когнитивную гибкость, а также способствует ожирению и устойчивости к инсулину и лептину (Karatsoreos I.N. et al., 2011). Если говорить о физической нагрузке, то в случае, когда ранее прикованные к постели пожилые люди начинали ходить по 1 часу в день в течение от 6 месяцев до 1 года, у них фиксировалось увеличение объема гиппокампа (Erickson K.I. et al., 2011). Следует отметить, что объем гиппокампа увеличивается при интенсивном обучении (Draganski B. et al., 2006). Полученная в результате проведенных исследований информация позволила сформулировать концепцию инвертированного времени (U), согласно которой острый стресс, опосредуемый глюкокортикоидами и А, наряду с другими медиаторами, повышает возбудимость гиппокампа при физиологических уровнях нагрузки, но может оказывать противоположное действие при более высокой интенсивности воздействия.

Миндалина играет ключевую роль в формировании памяти на эмоциональные переживания, независимо от их направленности (Hermans E.J. et al., 2014). Многочисленные исследования свидетельствуют, что базолатеральный комплекс миндалины височной доли является важным местом интеграции модуляторных влияний на интеграцию памяти (McGaugh J. L., 2000). При этом воспоминание об эмоциональном опыте включает в себя не только представления о сенсорных сигналах, но также пространственный и временной контекст, в котором они встречались (Diamond D. M. et al., 2007; Sandi C. and Pinelo-Nava M. T., 2007). Имеющиеся данные свидетельствуют, что миндалина способствует усилению памяти на эмоциональные события, в первую очередь, за счет интеграции этих нейромодуляторных влияний и модуляторной мнестической активности и синаптической пластичности в других областях мозга (McGaugh J. L. and Roozendaal B., 2002; Roozendaal B. et al., 2009).

Норадреналин, высвобождающийся в миндалине в ответ на стрессовую биологическую или эмоциональную стимуляцию, играет центральную роль в регулировании стрессовых эффектов в консолидации памяти. Введение НА в миндалину височной доли крыс и мышей сразу после тренировки с использованием возбуждающих учебных задач, усиливает консолидацию памяти о таких тренировках. В тоже время блокирование норадреналина инъекцией антагонистов β -адренорецепторов ухудшало этот процесс (Liang K. C. et al., 1900; Hatfield T. and McGaugh J. L., 1999). Гормоны надпочечников (А и ГКТ) также принимают участие в усилении процессов консолидации памяти в миндалине (McGaugh J. L., 2000). Однако, с учетом того, что А является полярным веществом и сложно проникает через гематоэнцефалический барьер, скорее всего, он оказывает опосредованное влияние на консолидацию памяти в миндалине (Clayton E. C. and Williams C. L., 2000). В отличие от адреналина, ГКТ легко проникают в мозг и непосредственно связываются с GR в миндалине и других областях мозга. Введение агониста GR в миндалину сразу после возбуждающей тренировки усиливает консолидацию памяти, тогда как антагонисты GR препятствуют процессам консолидации памяти в эксперименте (Donley M. P.,

2005). Это свидетельствует о том, что ГКГ облегчают воздействие норадренергической стимуляции в миндалинах на консолидацию памяти посредством взаимодействия с каскадом β -адренорецепторов. Кроме того, установлено, что модулирующие память эффекты нейропептидного КТРГ, высвобождающегося в миндалине при стрессе, также зависят от взаимодействия с каскадом β -адренорецепторов в миндалине. Было обнаружено, что КТРГ и глюкокортикоидные системы в миндалине взаимодействуют при воздействии на β -адренорецепторные эффекты консолидации памяти (Roosendaal B. et al., 2008).

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют, что стрессовое воздействие сопровождается активацией миндалины в сочетании с возбуждающим или ингибирующим влиянием на другие отделы мозга, что способствует долговременному хранению воспоминаний об эмоционально возбуждающих событиях и имеет адаптивную ценность. С другой стороны, хроническое действие негативных эмоциональных факторов может привести к эмоциональным, травматическим или тревожным воспоминаниям, что способствует возникновению психоневрологических расстройств (Roosendaal B. et al., 2009).

1.3 Значение глюкокортикоидных гормонов в реализации острых и хронических стрессовых реакций

Глюкокортикоидный гормон, наряду с адреналином, представляют собой конечные эффекторные вещества периферического отдела стрессорной системы. ГКГ представляют собой стероидные гормоны, оказывающие плеiotропный эффект в большинстве тканей и органов. Эти вещества регулируют основную активность ГГНС и ограничивают реакцию на стресс, воздействуя на гипоталамус и гипофиз, формируя петли отрицательной обратной связи на секрецию КТРГ и АКТГ (Hammes S.R. and Levin E.R., 2007).

Глюкокортикоидные гормоны играют фундаментальную роль в поддержании гомеостаза при действии стрессоров, участвуют в регуляции

сердечно-сосудистого тонуса, регулируют обменный метаболизм (через катаболические воздействия в печени, мышцах и жировой ткани), а также оказывают существенное влияние на интенсивность и качество воспалительного и иммунного ответа. Кроме того, под контролем ГКГ оказывается рост, поведение, репродуктивная функция, познание, пролиферация и выживаемость клеток (Charmandari E. et al., 2005; Chrousos G.P., and Kino T., 2005, 2007). После высвобождения в системную циркуляцию ГКГ способны связываться с высокоаффинными минералокортикоидными рецепторами (MR) или низкоаффинными глюкокортикоидными рецепторами (GR), которые функционируют как факторы, оказывающие положительное или отрицательное действие на экспрессию генов внутри ядра клетки (De Kloet E.R. et al., 1998).

Как острый, так и хронический стресс приводят к ремоделированию синапсов и дендритного ветвления в миндалине височной доли (Mitra R. et al., 2005; Mitra R. and Sapolsky R.M., 2010). Эти изменения коррелируют с увеличением тревожного поведения и усилением страха за счет изменения баланса между возбуждением и торможением, вызванным высокими уровнями ГКГ (Mitra R. et al., 2005; Wood G.E. et al., 2008).

Как упоминалось выше, продукция ГКГ регулируется механизмами отрицательной обратной связи. В основе механизма быстрой (негеномной) обратной связи лежит связывание ГКГ с мембранными рецепторами (в настоящее время не идентифицированными) КТРГ-нейронов ПВЯ, что приводит к запуску внутриклеточного каскада синтеза ЭК. Выделение ЭК приводит к пресинаптическому ингибированию высвобождения глутамата, что снижает активность парвоцеллюлярных нейронов, синтезирующих КТРГ (Di S. et al., 2003; Evanson N.K. et al., 2010). В основе геномных механизмов обратной связи лежит связывание ГКГ с GR рецептором, связанным с человеческим GR белком (hGR) цитоплазмы клеток, который относится к надсемейству ядерных рецепторов, являющихся продуктом одного гена (Nicolaidis N.C. et al., 2010). В этом комплексе GR неактивен как фактор транскрипции, но обладает высокой аффинностью к глюкокортикоидным лигандам, связываясь с которыми

приобретает свойство транслокации GR в ядро для проявления геномных эффектов, и способствует высвобождению компонентов мультипротеинового комплекса, которые интегрируются в сигнальные пути как быстрые, негеномические эффекты (Cain D.W. and Cidlowski J.A., 2015). Оказывая угнетающее воздействие на активность РНК-полимеразы II типа, приводит к снижению продукции КТРГ парвоцеллюлярными нейронами ПВЯ (Chrousos G.P. and Kino T., 2005; Nicolaides N.C. et al., 2010; Surjit M. Et al., 2011).

Гомеостаз эффективно достигается посредством нормальной базальной активности СС (Жуков Ю.Ю., 2009; Chrousos G.P., 2009). Если система стресса имеет низкую или высокую базальную активность и чрезмерную или длительную реакцию на стрессовые стимулы, гомеостаз превращается в какостаз, что приводит к развитию острых или хронических патологических состояний.

Хронический стресс (ХС) оказывает тормозящее действие на ось роста. Хронически повышенный уровень циркулирующих ГКГ подавляет секрецию гормона роста из гипофизарного инсулиноподобного фактора роста I в его целевых тканях (Madison B.N. et al., 2015). Кроме того, КТРГ увеличивает уровни гипоталамического соматостатина, известного ингибитора секреции гормона роста. Этим можно объяснить задержку роста при синдроме Иценко-Кушинга, а также низкий рост у детей или подростков, которые испытали действие ХС в раннем детском возрасте (Sävendahl L., 2012).

Длительная активация СС сопровождается уменьшением синтеза тиреотропного гормона из-за увеличения концентрации индуцированного КТРГ соматостатина, который, в свою очередь, подавляет продукцию тиреотропного гормона (Moncayo R. and Moncayo H., 2014).

Воздействие ХС на организм человека, не зависимо от того, имеет он физическое или эмоциональное происхождение, может вызывать возникновение кардиомиопатии у спортсменов, что может быть связано как с повышенным содержанием кортизола, влияющего на метаболические процессы клеток миокарда, так и способность кортизола изменять состояние иммунной системы (Василенко В.С.и Семенова Ю.Б., 2013).

У лиц, подверженных действию ХС, отмечается снижение показателей иммунитета (Жуков Ю.Ю., 2009-1) и они более восприимчивы к специфическим инфекциям и аутоиммунным нарушениям, вызванных индуцированным ГКГ и катехоламинами переключателя ТН 1/ТН 2 цитокинов (Elenkov I.J. et al., 2008). Кроме того, индуцированный стрессом переключатель ТН 1/ТН 2 цитокинов повышает риск некоторых аутоиммунных нарушений, таких как стрессорная кардиомиопатия (Левина Л.И. и Василенко В.С., 2011; Василенко В.С. и Семенова Ю.Б., 2013), системная красная волчанка, болезнь Грейвса и некоторые аллергические состояния (Chrousos G.P., 2009).

Патогенез метаболического синдрома тесно связан с длительной гиперсекрецией ГКГ, НА и А, сниженным высвобождением гормона роста, что в конечном итоге приводит к накоплению висцерального жира и потери костной и мышечной массы (Bergmann N. et al., 2014; Bergmann N. et al., 2017). Важнейшими клиническими проявлениями метаболического синдрома являются дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, гипертония.

1.4 Влияние факторов хронического психосоциального стресса на транскрипцию генов

Активно развивающаяся в последние годы социальная геномика опровергает представления о том, что функция ДНК остается в значительной степени неизменной в течение всей жизни человека. Имеются многочисленные доказательства того, что функция значительного числа генов находится в зависимости от физических и социальных факторов, в которых обитает человек. Исследования функциональной геномики свидетельствуют о том, что хотя ДНК и кодирует продукцию широкого спектра белков, влияющих на функционирование различных органов и систем, определенные гены могут быть «отключены» или «включены» в различных социально-экологических условиях. Кроме того, имеются свидетельства о влиянии социально-экологических факторов, включая социальный стресс, на активность широких наборов генных программ. Исходя из

указанных фактов, становится в значительной степени понятным, почему пребывание в определенных социально-экологических условиях может приводить к формированию сложных поведенческих фенотипов и повышать восприимчивость к определенным видам заболеваний (Cohen S. et al., 2007).

Транскрипция ДНК в РНК, в основном, регулируется специальными внутриклеточными белками. Факторы, определяющие идентичность клетки, регулируются белками, реагирующими только на внутриклеточные стимулы. Другая группа белков оказывает влияние на экспрессию генов в ответ на действие внеклеточных сигналов, в качестве которых могут выступать гормоны, нейротрансмиттеры или факторы роста (Webster J. I. et al., 2002).

Установлено, что социально-экологические условия оказывают влияние на активность процессов базальной транскрипции и эти процессы находятся под контролем ЦНС и эндокринных механизмов (Miller G. et al., 2009; Cole S. W., 2010; Irwin M. R. and Cole S. W., 2011; Fernald R. D. and Maruska K. P., 2012; Dubowy C. and Sehgal A., 2017). Способность ЦНС регулировать динамику транскрипции имеет задачу оказания помощи человеку в защите во время действия физической угрозы. Фактически регуляция ЦНС экспрессии генов играет важную роль для ускорения заживления ран и ограничения распространения инфекции при физических травмах (Cole S. W. et al., 2011; Irwin M. R. and Cole S. W., 2011; Raison C. L. and Miller A. H., 2013). Указанные пути трансмиссии могут быть активированы не только фактическими событиями, но и субъективными переживаниями в отсутствие реальной физической опасности, что может влиять на риск возникновения некоторых заболеваний (сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, инфекционных заболеваний) в неблагоприятной социальной среде.

Роль влияния социальных факторов на экспрессию генов человека изучалась в исследованиях, оценивающих влияние генетических и экологических факторов на базальный транскриптом (Gibson G., 2008; Idaghdour Y. et al., 2010). В своем исследовании Idaghdour Y. et al. (2010) изучали экспрессию генов с учетом генных однонуклеотидных полиморфизмов (SPN) у 194 сельских и

городских жителей юга Марокко. Полное сканирование генома показало, что только примерно 5% экспрессируемых генов связаны с половой принадлежностью и родословной, а экспрессия более 50% генов зависела от того, в городской или сельской местности проживали исследуемые, что доказывает зависимость экспрессии генов от экологических факторов, которые играют более значительную роль в экспрессии генов.

Многочисленные исследования посвящены изучению влияния социальных факторов на иммунитет, в частности, на соотношение экспрессии генов провоспалительного иммунного ответа и подавлении генов противовирусного иммунного ответа (Cole S. W., 2012). При анализе молекулярных механизмов, обеспечивающих эти транскрипционные сдвиги установлено, что наблюдается повышенная активность транскрипционных факторов, ответственных за усиление воспаления (NF- κ B и AP-1) и снижение активности транскрипционных факторов, способствующих врожденной противовирусной резистентности, в частности фактора ответа интерферона, а также GR, играющих роль в подавлении воспаления (Heffner K.L. et al., 2011; Hawkley L.C. et al., 2012).

Аналогичные провоспалительные/антипротивовирусные нарушения основного транскриптома в лейкоцитах обнаружены при действии острого социального стресса (Murphy M. L. M. et al., 2013), хронического социального стресса (Miller G. E. et al., 2009; Chen E. et al., 2011), посттравматического стрессового расстройства (O'Donovan A. et al., 2011). Влияние внешних факторов на процесс транскрипции генов затрагивает не только систему иммунитета, но может оказывать воздействие на транскрипцию генов в различных органах и системах, включая головной мозг (Drnevich J. et al., 2012), оказывая влияние на развитие и течение заболеваний, в том числе, сосудистые заболевания головного мозга (Karelina K. et al., 2009).

Следует отметить, что с учетом ведущей роли ЦНС в регуляции процессов транскрипции в ответ на социально-экологические условия, важное значение имеют субъективные представления о социальной среде (преимущественно угрожающие), которые активируют процессы транскрипции при отсутствии

реальных угроз (Slavich G. M. et al., 2010). Субъективные представления о возможной угрозе могут активировать процессы, схожие с теми, которые возникают при реальном действии социальных угроз (Miller G. E. et al., 2008). Значимая роль субъективного восприятия в передаче социального сигнала заключается в том, что переживания социально-экологических угроз, а не сами внешние условия, вызывают высвобождение нейротрансмиттеров и гормонов, принимающих непосредственное участие в регуляции базальной транскриптомы (McEwen B. S. and Gianaros P. J., 2010; Slavich G. M. et al., 2010; Irwin M. R. and Cole S. W., 2011). Это означает, что одни и те же социально-экологические условия могут по-разному восприниматься людьми в зависимости от чувствительности к социальной угрозе и приводить к изменениям в программах транскрипции генов (Slavich G. M. et al., 2010; Gyurak A. et al., 2012).

Социальный опыт способен регулировать экспрессию генов в долгоживущих, высокодифференцированных типах клеток, к которым относятся нейроны (Robinson G. E. et al., 2008; Sloan E. K. et al., 2008). Указанная нейромолекулярная сенсibilизация может возникать в ответ на хроническое действие стресса. Память на угрожающие социально-экологические факторы позволяет при повторной реальной встрече с угрозой сократить время на адекватный ответ (Shpigler H.Y. et al., 2017).

Таким образом, имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что хроническое действие психосоциального стресса способно влиять на экспрессию полиморфизмов актуальных генов, участвующих в регуляции функции эндотелия, уровня артериального давления, что не нашло отражения в доступных информационных источниках.

1.5 Роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса

1.5.1 Участие оксида азота в регуляции сосудистого тонуса и развитии эндотелиальной дисфункции

Внутренний слой сосудистой стенки (интима), состоит из монослоя эндотелиальных клеток (ЭК). Различные вещества, содержащиеся в крови, могут проходить через соединения между ЭК или поглощаться клетками. Эндотелий сосудов регулирует прохождение крупных частиц из кровяного русла и ограничивает взаимодействие клеток крови и сосудистой стенки (Wilson S.H. and Lerman A., 2001; Vestweber D., 2012).

Мультипротеиновые комплексы, которые содержат трансмембранные белки и белки цитозоля, соединяющие мембранные белки с внутриклеточным цитоскелетом, образуют межклеточные соединения между ЭК (Chistiakov D.A. et al., 2015). Эндотелий обладает функциями эндокринного органа, а также имеет определенные паракринные свойства, осуществляя продукцию и секрецию вазоактивных, воспалительных, вазопротективных, тромботических и анти-тромботических молекул. Благодаря этому эндотелий участвует в регулировании тонуса сосудов, реагирует на гемодинамические, гуморальные и нервные стимулы, оказывает воздействие на функцию тромбоцитов, воспалительные реакции, рост и миграцию клеток гладких мышц сосудов, участвуя в их ремоделировании (Cahill P.A. and Redmond E.M., 2016).

Furchgott R.F. и Zawadzki J.V. (1980) в своих исследованиях на изолированных сосудах кролика впервые доказали, что для релаксации изолированных полосок аорты в ответ на ацетилхолин, необходимо наличие эндотелиального слоя клеток. Они объяснили релаксацию сосуда зависимым от кальция высвобождением эндотелиального фактора, который впоследствии был идентифицирован как NO (Ignarro L.J. et al., 1987). Производство NO связано с тремя различными подтипами биосинтетических ферментов. Они были воспроизведены, изучены и получили свое название в зависимости от хронологии их открытия: NO-синтаза I (или нейрональная, nNOS), NO-синтаза II (или индуцибельная, i-NOS) и NO-синтаза III (или эндотелиальная, eNOS). Секреция двух конечных форм (nNOS и eNOS) стимулируется увеличением концентрации внутриклеточного кальция, тогда как iNOS является кальций-независимым ферментом (Kone B.C. et al., 2003). Локализация различных изоформ NOS может

не соответствовать их названию. Все три NOS идентифицируются в сосудистой стенке. Так, nNOS обнаружена не только в периваскулярных нервах, но и в эндотелиальных и гладкомышечных клетках (Boulanger C.M. et al., 1998). Экспрессия iNOS зафиксирована во всех нуклеотидных клетках сердечно-сосудистой системы, эндотелиальных, гладкомышечных клетках сосудов, в фибробластах, лейкоцитах и тучных клетках (Papapetropoulos A. et al., 1999). eNOS экспрессируется не только в эндотелиальных клетках, а также в кардиомиоцитах и тромбоцитах (Sase K and Michel T., 1995). В тоже время основной изоформой NOS, которая экспрессируется в неповрежденных эндотелиальных клетках, является кальцийзависимая eNOS (Matouk C.C. and Marsden P.A., 2008). Все три изоформы NOS содержат редуктазу и домен оксигеназы. В присутствии молекулярного кислорода они катализируют L-аргинин, для этого процесса необходимо участие кофакторов: NADPH, флавин-адениндинуклеотида (FAD), флавин-моноклеотида (FMN), гема и тетрагидробиоптерина (BH₄). Кроме того, активация eNOS сопряжена с кальцийзависимым связыванием кальдомодулина (Andrew P.J. and Mayer B., 1999). Субклеточное расположение eNOS имеет важное значение для его состояния активации, а функция фермента зависит от нескольких уровней регулирования (Oess S. et al., 2006). Транскрипция eNOS находится под эпигенетическим контролем и может управляться различными физическими, химическими и фармакологическими стимулами. Активность eNOS и образование NO могут стимулироваться сдвигом напряжения, ацетилхолином, брадикинином и гистамином. Это происходит как зависимым, так и независимым от кальция способами (Laher I., 2014).

Оксид азота (NO) представляет собой реактивный радикал с периодом полураспада в несколько секунд в тканях и физиологических жидкостях, поскольку он реагирует с супероксидным анионом с образованием пероксинитрита, или быстро инактивируется оксигемоглобином с образованием нитрата и метгемоглобина (Дмитренко Н. П. и Холиан А., 2007; Wennmalm A. et al., 1993). Несмотря на это, NO способен оказывать удаленное и длительное

действие. Он может либо транспортироваться белковыми носителями, либо длительно храниться локально (Muller B. et al., 2002; Lima B. et al., 2010). Кроме того, NO может образовываться из нитрита, либо спонтанно в присутствии кислорода, либо ферментативным путем с участием церулоплазмينا (Lauer T. et al., 2001; Shiva S. et al., 2006). Источником нитрита может служить непосредственно потребляемая пища, или нитрит может восстанавливаться из нитратов пищи с участием фермента редуктазы, источником которой являются колонии бактерий, которые заселяют ротовую полость и пищеварительный тракт (van Faassen E.E. et al., 2009). При наличии нитрита, цитохром P₄₅₀, цитохром C или eNOS могут действовать как нитроредуктаза и способствовать образованию NO (Basu S. et al., 2008; van Faassen E.E. et al., 2009). При определенных условиях несколько ферментов, таких как ксантиноксидоредуктаза, митохондриальная цитохромоксидаза и альдегиддегидрогеназа 2, катализируют восстановление нитрита или нитрата до NO (Weitzberg E. et al., 2010).

Напряжение сдвига является одним из основных физиологических стимулов для образования NO ЭК (Redmond E.M. et al., 1998). Острый и хронический рост напряжения сдвига регулирует экспрессию и активность eNOS и, таким образом, высвобождение NO (Kolluru G.K. et al., 2010; Michel T. and Vanhoutte P.M., 2010). Большая часть физиологических эффектов NO связана с активацией растворимой гуанилилциклазы (Hofmann F. et al., 2006). Кроме того, NO образует S-нитрозилированные белки (Lima B. et al., 2010) и может взаимодействовать с геномным фрагментом железа различных белков. В сосудистых гладкомышечных клетках гуанилилциклаза вызывает релаксацию несколькими механизмами, которые приводят либо к снижению внутриклеточного содержания кальция, либо снижают чувствительность сократительных белков к кальцию (Hofmann F. et al., 2006). Эндогенным конкурентом для eNOS является асимметричный диметиларгинин (ADMA) (Zhao Y. et al., 2014). Ингибирование eNOS коррелирует с уровнями ADMA в плазме, а уровни ADMA в плазме обратно пропорциональны эндотелийзависимой вазодилатации (Vestweber D., 2012).

Оксид азота играет ключевую роль в защите сосудистой стенки от аномального вазоспазма. В основном это осуществляется за счет активации eNOS (Toda N. et al., 2012; Bednov A. et al., 2015), но, возможно, и за счет других eNOS-независимых источников (Zhao Y. et al., 2013). NO не только препятствует развитию вазоспазма, но и способствует ингибированию агрегации тромбоцитов, экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, препятствует высвобождению вазоконстриктора эндотелина 1 (ET-1). Защитное высвобождение NO инициируется местным присутствием тромбина и веществ, высвобождаемых вследствие агрегации тромбоцитов (Vanhoutte P.M. et al., 2009). Серотонин и аденозиндифосфат (АДФ) являются двумя основными медиаторами, высвобождаемыми в результате агрегации тромбоцитов, которые способны активировать eNOS и увеличивать секрецию NO. Эндотелий-зависимый ответ на агрегацию тромбоцитов не присутствует в одинаковой степени во всех артериях, а наиболее выражен в коронарных и церебральных сосудах.

Помимо NO, эндотелий сосудов продуцирует другие факторы, способные вызывать снижение сосудистого тонуса. В их число входит простагландин (также называемый простогландином I₂ или PGI₂) (Parkington H.C. et al., 2004). PGI₂ продуцируется в ЭК в ответ на воспалительные медиаторы, включая интерлейкин 1 (IL1), тромбоцитарные и эпидермальные факторы роста под воздействием фермента простагландинсинтетазы. Подобно NO, он ингибирует активацию тромбоцитов и действует как эффективный вазодилататор (Francis S.H. et al., 2010; Siti N.H. et al., 2015; Cahill P.A. and Redmond E.M. 2016). Простагландин оказывает антипролиферативное, антитромботическое, противовоспалительное и антимиотогенное действие на сосудистые клетки.

Кроме того, существует ряд других эндотелиальных медиаторов, способных вызвать NO-независимую гиперполяризацию (EDH) (Feletou M. and Vanhoutte P.M., 2013). В их число предлагают включать самые разнообразные факторы, такие, как эйкозаноиды, перекись водорода, натрийуретический пептид С, ионы калия, высвобождаемые К-Са каналами и H₂S, которые могут выступать в роли диффузных EDHF, вызывающих открытие калиевых каналов гладкомышечных

клеток сосудов (Félétou M. and Vanhoutte P.M., 2006; Félétou M. and Vanhoutte P.M., 2009). В целом, пути EDHF многообразны и их значение различно между видами и внутри сосудистого дерева. В тоже время, EDHF-сигнализация является мощной вазодилатационной системой, особенно в артериях малого калибра и артериолах, в которых NO-сигнализация не является преобладающей (Koeppen M. et al., 2004).

1.5.2 Значение эндотелина 1 в развитии эндотелиальной дисфункции

ЕТ-1 был идентифицирован в 1988 году и представляет собой пептид из 21 аминокислоты (Yanagisawa M. et al., 1988). Предшественником является пептид, состоящий из 39 аминокислот, имеющий название пре-про эндотелин. ЭТ-1 состоит из 3 изоформ: ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3. ЭК производят только ЭТ-1 (Wang Y. and Zhao S., 2010). Описаны два рецептора эндотелина у млекопитающих: рецептор эндотелина А (ЕТА) и рецептор эндотелина В (ЕТВ). Фармакологические исследования описывают подклассы указанных рецепторов (Davenport A. P., 2002). ЕТА и ЕТВ рецепторы, связанные G-белком с образованием инозитолтрифосфата (IP3) (Barton M., 2011), способны инициировать кальциевую сигнализацию после их активации через механизм фосфолипазы С (PLC). Кроме того, активация ЕТ-рецептора влияет на множество вторичных мессенджеров, включая митоген-активированную протеинкиназу (МАРК), рокикиназу и аденилилциклазу (Ivey M.E. et al., 2008). Это дает эндотелинам мощные фармакологические свойства, связанные с повышением тонуса сосудов, как в физиологических, так и в патологических условиях.

Доказанным источником ЕТ-1 является эндотелий сосудов. В тоже время другие типы клеток, такие как миоциты сосудов, почечные эпителиальные клетки и нейроны, также синтезируют ЕТ-пептиды. На экспрессию ЕТ-1 оказывают влияние различные факторы. Среди них АТII, трансформирующий фактор роста- β , тромбин, брадикинин, гипоксия и липопротеиды низкой плотности. Кроме

того, важное влияние на экспрессию ET-1 оказывает микроРНК (von Brandenstein, M. et al., 2012).

Как ETA, так и ETB-рецепторы используют сигнальный путь Gq/11, что вызывает выброс Ca^{2+} в цитозоль цитоплазмы клетки. В конечном итоге, высокие концентрации кальция приводят к фосфорилированию легкой миозиновой цепной киназы (MLCK), что сопровождается сокращением актина и миоцитов сосудистой стенки. Кроме того, увеличение Ca^{2+} может опосредованно способствовать высвобождению различных гиперполяризующих факторов эндотелием сосудов (Mazzuca M.Q. and Khalil R.A., 2012).

Посредством активации ETA и ETB ET-1 способен индуцировать сигнализацию окислительного стресса через активацию никотинамид-адениндинуклеотид (NADPH)-оксидазу, используя Ca^{2+} -зависимый путь (Montezano A.C. et al., 2010), что приводит к образованию супероксида O_2^- в эндотелиоцитах (Duerrschmidt N. et al., 2000), миоцитах сосудистой стенки (Wedgwood S. et al., 2001) и в изолированных коронарных артериях крыс (Li L. et al., 2003). Carrier E. с соавт. (2007) у нокаутных по eNOS мышей вызывал индуцированное ET-1, зависимое от O_2^- высвобождение PGI_2 , что свидетельствует о способности ET-1 индуцировать NO-независимую сигнализацию оксидативного стресса (Carrier E. et al., 2007). Активация оксидативного стресса, индуцированная ET-1, способствует пролиферации гладкомышечных волокон сосудистой стенки (Li Y. et al., 2010).

Рецепторы ET-1 расположены на гладких мышцах сосудов, при этом преобладает количественно ETA. Этот рецептор способствует сужению артериальных сосудов, индуцированному ET-1 как *in vivo*, так и *in vitro*. В нескольких исследованиях отмечено, что избирательная блокада ETA является достаточной для предотвращения сокращения гладких мышц, вызванных ET-1. В меньшей степени изучена роль ETB рецепторов. Существует доказательство, что сигнализация ETB сопровождается артериальной вазоконстрикцией (Mazzuca M.Q. and Khalil R.A., 2012). Помимо участия в регуляции сосудистого тонуса,

сигнализация ETB участвует в регуляции диуреза и натрийуреза (Vercauteren M. et al., 2017).

Повышенная экспрессия ET-1 и эндотелин-превращающего фермента (ECE) наблюдается в артериях человека на разных стадиях атеросклероза (Ihling C. et al., 2001). Патологические уровни ET-1 наблюдаются при ССЗ, почечной недостаточности, новообразованиях, легочной гипертензии (Davenport A.P. et al., 2016). В дополнении к сосудосуживающему действию эффекты ET-1 включают в себя рост клеток, эмбриональное развитие, регулирование функции почек, нейрофизиологические функции (такие как сигнализация боли), сердечно-сосудистый гомеостаз, рост раковых клеток, эндокринную функцию, воспаление, воздействие на функцию легких (бронхоконстрикция) и функцию регулирования репродуктивной системы (Amiri F. et al., 2004; Khazaei M. et al., 2008). Производство и высвобождение ET-1 стимулируется АТ-II, АВП, тромбином, цитокинами, ROS. Выделение ET-1 ингибируется простаглицлином, предсердным натрийуретическим пептидом и NO (Rapoport R.M., 2014; Davenport A.P. et al., 2016).

Системное применение антагонистов ET-1 рецепторов приводит к снижению АД в клинических и экспериментальных исследованиях. В двух рандомизированных двойных слепых исследованиях селективная блокада рецептора ETA эффективно снижала АД при использовании в качестве дополнительной терапии у пациентов с гипертонической болезнью, у которых была резистентность к трем классическим препаратам, снижающим АД, включая диуретики, блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы, блокаторы АПФ и блокаторы ангиотензина II (Black H.R. et al., 2007; Weber M.A. et al., 2009). Селективный антагонист рецептора ETA ситаксенсан также был эффективен у пациентов с АГ и протеинурией при хронической почечной патологии (Dhaun N. et al., 2011).

Повышенные уровни ET-1 являются основной причиной развития микросоудистых осложнений и эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с сахарным диабетом (Kalani M., 2008). Доказано участие ET-1 в формировании

почечной патологии при сахарном диабете: он способствовал вазоконстрикции, протеинурии, воспалению, повреждению клеток, развитию фиброза, которые эффективно уменьшаются под воздействием антагонистов рецепторов ET-1 (Kohan D.E. and Pollock D.M., 2013).

Гипоксия является основным регулятором биосинтеза ET-1, увеличивая экспрессию гена в ЭК у животных и человека, что приводит к увеличению его синтеза и циркуляции в крови (Elton T.S. et al., 1992). Уровни ET-1 повышаются у пациентов с сахарным диабетом (Schneider J.G. et al., 2002) в периферических и коронарных артериях диабетических животных (Ergul A., 2011). Кроме того, у пациентов с диабетом эндогенный ET-1 способствует поддержанию базального сосудистого тонуса и ЭД (McIntyre C.A. et al., 2001; Yoon N. et al., 2008; Rafnsson A. et al., 2012). У указанной группы пациентов селективные блокаторы рецепторов TNF и комбинированные антагонисты ETA/ETB улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию, в то время как изолированная блокада ETB рецепторов увеличивает базальный кровоток без улучшения зависимых от эндотелия ответов (Rafnsson A. et al., 2012).

В моделях сердечной недостаточности ET-1 способствует увеличению сосудистого сопротивления и прогрессивному ремоделированию желудочков, развитию воспаления и нарушению сердечного ритма (Kirkby N.S. et al., 2008; Holzhauser L. and Zolty R., 2014).

1.5.3 Участие ангиотензина II в регуляции сосудистого тонуса и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Ангиотензины представляют собой эффекторные гормоны ренин-ангиотензиновой системы (РАС), модулирующие различные физиологические функции, такие как: баланс натрия, объем жидкости в организме, сердечный выброс и артериальное давление. Кроме того, принимают участие в миокардиальных и сосудистых реакциях на травму и воспаление. За исключением ренина, все компоненты РАС производятся в сосудистой сети, клетки которой

способны экспрессировать гены для образования ангиотензинов (Paul M. et al., 2006; Fountain J.H. and Lappin S.L., 2018). Пептиды ангиотензина действуют внутриклеточно (Carey R.M., 2012), где они оказываются либо в результате образования непосредственно внутри клетки, либо транспортируются из других участков сосудистой системы, в которых они были синтезированы (Kumar R. et al., 2012; Re R.N., 2015). Эндотелиоциты экспрессируют ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), дипептидилазоксипептидазу, превращающую АТІ в физиологически активный АТІІ (Tirapelli C.R. et al., 2009). Как местный, так и циркулирующий АТІІ проявляют свою активность путем связывания с рецепторами АТІІ 1 типа (АТ1) или 2 типа (АТ2).

В настоящее время идентифицированы три пептида, полученные из ангиотензиногена: ангиотензин – (1-25) (АТ(1-25)), ангиотензин – (1-12) (АТ(1-12)) и АТІ, которые являются предшественниками для образования более коротких (по числу аминокислот) пептидов: АТ(1-9), АТІІ и АТ(1-7) (Jankowski V. et al., 2010; Bader M. et al., 2014).

Следует подчеркнуть важность альтернативного пути образования АТІІ в тканях из АТ(1-12). В достаточном количестве исследований зарегистрирована экспрессия пептида в левом желудочке человека (Ahmad S. et al., 2013), левом предсердии людей с устойчивой фибрилляцией предсердий (Ahmad S. et al., 2011), в правом и левом предсердиях больных с недостаточностью левого желудочка (Nagata S. et al., 2015).

Катепсин G, выделенный из тучных клеток, является АТІІ-образующим ферментом, участвующим в развитии атеросклероза и аневризмы аорты (Wang J. et al., 2015). Относительно недавно изучение свойств про-рецептора ренина (PRR) привело к пониманию, что связывание ренина с PRR увеличивает каталитическую активность ренина, а также активирует провоспалительную и профибротическую сигнализацию как АТІІ-зависимыми, так и АТІІ-независимыми механизмами, в том числе, в нейронах (Peng H. et al., 2013). Остается открытым вопрос о негативной роли PRR в сердечной мышце, поскольку в ней обнаружено высокое содержание PRR (Saris J.J. et al., 2006).

Важное значение в гидролизе АТ(1-12) до АТІ и АТІІ играет фермент хиазма, полученный из тучных клеток (Prosser H.C. et al., 2009). Эксперименты по изучению метаболизма АТ(1-12) в плазматических мембранах, полученных из левого предсердия пациентов, оперированных по поводу резистентной фибрилляции предсердий (Ahmad S. et al., 2011), и из левого желудочка здоровых субъектов, погибших в автомобильных катастрофах (Ahmad S. et al., 2013), свидетельствовали, что хиазма почти полностью отвечала за биотрансформацию АТ(1-12) непосредственно в АТІІ. В этих исследованиях АПФ проявлял незначительную гидролитическую активность (Ahmad S. et al., 2011). В экспериментах, в которых использовались специфические антитела, доказана высокая экспрессия хиазмы в миоцитах предсердий пациентов с различной патологией сердца (Ahmad S. et al., 2011; Nagata S. et al., 2015).

Метаболизм АТ1 широко экспрессируется на различных типах клеток, участвующих в атерогенезе, и опосредует большинство физиологических и патофизиологических действий АТІІ. Роль рецептора АТ2 в формировании ССЗ является в настоящее время спорной (Lemarie C.A. and Schiffrin E.L., 2010). АТІІ выступает в качестве проатеросклеротического медиатора: он способствует вазоконстрикции и участвует в регуляции секреции цитокинов, хемокинов и фактора роста в артериальной стенке (Graninger M. et al., 2004). Активация рецепторов АТІІ вызывает развитие вазоконстрикции, накопление воспалительных маркеров в субэндотелиальном пространстве кровеносных сосудов и способствует пролиферации гладкомышечных волокон сосудов (Hussain M. and Awan F.R., 2017).

1.5.4 Роль факторов острого и хронического психосоциального стресса в формировании реакции воспаления и его влияние на функцию эндотелия сосудов

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что стресс способен активировать воспалительный ответ как в структурах головного мозга, так и периферической нервной системы (Rohleder N., 2014; Calcia M. A. et al.,

2016). Хорошо известна способность ГКГ, которые являются основными гормонами стресса, уменьшать экспрессию нескольких провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6)) и усиливать экспрессию противовоспалительных цитокинов (IL-10, TNF- β) (Sorrells S. F. et al., 2009). В тоже время циркулирующие провоспалительные факторы, такие как IL-1, IL-6 и TNF α , непосредственно способны стимулировать ГГНС с увеличением выработки АКГГ, и, как следствие, повышать содержание ГКГ в сыворотке крови. Это, в свою очередь, препятствует выработке провоспалительных факторов (Danese A. Et al., 2007; Steptoe A. Et al., 2007; Miller G. E. Et al., 2008). Однако, опубликованные экспериментальные исследования показали, что ГКГ способны оказывать провоспалительное действие на иммунную систему (Elenkov I. J., 2008). Так у экспериментальных крыс, подвергшихся воздействию острого стресса и имеющих в результате этого более высокие базальные уровни кортикостерона в плазме, обнаруживается большее накопление PGE₂ на фоне более низких уровней противовоспалительных факторов (Pérez-Nievas B. G. et al., 2007). ГКГ способны усиливать экспрессию и функциональную активность воспалительного NLRP3, способствуя секреции IL-1 β в ответ на АТФ, что является свидетельством демонстрации провоспалительной роли ГКГ, способных усиливать врожденный иммунитет в ответ на факторы стресса (Busillo J. M. et al., 2011).

Помимо ГКГ, СНС и ее основные транмиттеры NE и нейропептид Y могут регулировать иммунную систему и процессы воспаления. NE способствует секреции провоспалительных факторов через увеличение процессов фосфорилирования. А нейропептид Y способен вызывать трансформацию фактора роста- β (TGF- β) и TNF α в макрофагоподобную клеточную линию RAW264.7 через рецептор Y1 (Bellinger D.L. et al., 2008; Zhou J.-R. et al., 2008 ; Huang J.-L. et al., 2012).

Активация провоспалительных или противовоспалительных механизмов зависит от типа и интенсивности стресса. Острые стрессоры в большей степени усиливают функцию иммунной системы, в то время как хронические стрессоры

вызывают ее подавление. Интенсивные стрессоры вызывают избыточную активацию иммунной системы, вызывая дисбаланс между воспалительными и противовоспалительными реакциями. Это подтверждается экспериментальными исследованиями, в которых острый стресс стимулировал образование провоспалительных факторов, включая СРБ, IL-6, TNF α , IL-1 β и фактор транскрипции NF- κ B (Miller A. H. et al., 2009).

Избыточно активированная иммунная система в результате возбуждения СНС и снижения реактивности ГКГ способна к взаимодействию, что приводит к активации воспалительных реакций при стрессе. Считается, что ГКГ, катехоламины, цитокины и другие медиаторы, высвобождаемые в результате действия факторов стресса, являются основными медиаторами индуцированного стрессом провоспалительного эффекта.

Воспалительные и иммунные сосудистые процессы инициируют апоптоз эндотелиальных клеток (ЭК) (Winn R.K. and Harlan J.M., 2005). ЭК способны сами продуцировать и реагировать на различные цитокины (хемокины, колониестимулирующие факторы (CSF), IL, факторы роста и интерфероны (IFN) и другие медиаторы. Исходя из этого, ЭК играют важную роль в защите от воспаления. Хемокины из ЭК оказывают влияние на лейкоциты (в том числе, на нейтрофилы и эозинофилы), Т-лимфоциты, естественные киллеры и моноциты. Прогрессирование воспалительных процессов в сосудистой стенке зависит от баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. ЭК включают системный противовоспалительный ответ через продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL1, IL10, IL13 и трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β). Противовоспалительные цитокины либо блокируют процесс, инициируемый провоспалительными цитокинами, либо подавляют воспалительный каскад (Mai J. et al. 2013). TGF- β также продуцируется макрофагами и Т-лимфоцитами, и его функция, в том числе, сводится к ингибированию роста ЭК. Кроме того, IL8 стимулирует пролиферацию и миграцию ЭК и обладает ангиогенными свойствами (Medzhitov R., 2008). ЭК также экспрессируют CD14, известный рецептор для LPS и IFN- α , который

является важным цитокином для регулирования врожденных иммунных реакций против вирусов (Mai J. et al., 2013; Rodriguez-Iturbe B. et al., 2014).

В нормальных условиях ЭК экспрессируют лектиноподобный окисленный рецептор ЛПНП (LOX-1) в незначительных концентрациях. Экспрессия LOX-1 в ЭК повышается в ответ на стимуляцию провоспалительными цитокинами и проатерогенными факторами (в частности, АТII). Окисленные ЛПНП также способствуют экспрессии молекул адгезии на клеточной поверхности и препятствуют продукции NO в ЭК, увеличивая образование супероксида. LOX-1 играет важную роль в опосредованном эндотелием сосудистом гомеостазе и предотвращении коагуляции в физиологических условиях (Dunn S. et al., 2008; Pirillo A. et al., 2013).

Эндотелиальные клетки способны оказывать влияние на ингибирующие функции регуляторных Т-клеток. После механического контакта с ЭК регулирующие Т-клетки оказывают воздействие на экспрессию рецептора апоптоза-1 и способствуют увеличению продукции противовоспалительных цитокинов IL10 и TGF- β (Pastrana J.L. et al., 2012; Tselios K. et al., 2014).

Биологические механизмы действия стресса, приводящие к повышению риска развития ССЗ, являются недостаточно изученными. Хроническое воспаление малой интенсивности может рассматриваться в качестве возможной причины, так как возникает при хроническом стрессе и может способствовать раннему возникновению, прогрессированию и тромботическим осложнениям атеросклероза. IL-6 и СРБ - два важных биомаркера системного воспаления, тесно связанные с развитием атеросклеротического процесса (Tsirpanlis G., 2005; Nadrowski P. et al., 2016). Указанные воспалительные маркеры повышены при различных видах социального стресса. Случаи жестокого обращения с детьми связаны с более высокими уровнями острого стресса и сопровождаются повышенным содержанием IL-6 (Janusek L. et al., 2017). Имеются данные, что у взрослых людей, у которых в детстве были неблагоприятные социальные и семейные факторы, чаще отмечались депрессивные симптомы и повышенные концентрации в крови СРБ (Janusek L. et al., 2017). Результаты недавних

исследований свидетельствуют, что СРБ и IL-6 являются механизмами, с помощью которых раннее неблагоприятное стрессовое воздействие может способствовать развитию ССЗ (Ridker P. M. et al., 2002; Albert M. A. Et al., 2006; Graham J. E. Et al., 2006). Связанные с работой стрессоры также коррелируют с повышением СРБ и IL-6 (von Känel R. et al., 2008).

Таким образом, изучение воспалительных процессов при остром и хроническом действии стрессоров будет способствовать пониманию патофизиологических механизмов формирования сосудистых (стрессорных) заболеваний у контингента, подверженного действию факторов ХС.

1.5.5 Роль гиперхолестеринемии в снижении биодоступности оксида азота

У животных и людей гиперхолестеринемия в целом и высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) в частности, возникают на фоне уменьшения эндотелийзависимой релаксации сосудов, а нормализация уровней холестерина в результате лечения сопровождается восстановлением вазодилатационных свойств эндотелия (Aubin M.C. et al., 2008; Knight S.F. et al., 2008; Sena C.M. et al., 2008).

Окисление ХЛПНП является основной причиной, по которой гиперлипидемия способствует развитию атеросклероза. Окисленные ХЛПНП вызывают нарушение функции eNOS, что сопровождается увеличением продуцирования супероксидных анионов (O_2^-) и снижению биодоступности NO (Xu L. et al., 2015). Кроме того, окисленные ХЛПНП стимулируют NADPH к генерации ROS, повышению уровня ADMA, что ослабляет активность eNOS и снижает биодоступность NO (Lubrano V. and Balzan S., 2014; Speer T. et al., 2014; Rabelo L.A. et al., 2015).

Воспалительный процесс в сосудистой стенке, включая участие провоспалительных цитокинов, СРБ, является причиной ранних атеросклеротических повреждений сосудистой стенки. Окисленные ХЛПНП активируют

экспрессию растворимой молекулы межклеточной адгезии (ICAM) на поверхности эндотелия сосудов и стимулируют секрецию TNF- α (Steyers C.M. and Miller F.J., 2014), что наряду с хроническим воспалением ограничивает экспрессию и активность eNOS, уменьшает биодоступность NO и усугубляет процесс апоптоза клеток эндотелия (Tian X. et al., 2016). Провоспалительный липид 25-гидроксистерин (25-OHC) снижает уровень NO, увеличивает производство O_2^- и ингибирует Akt-опосредованное фосфорилирование eNOS и подавляет его связь с белком теплового шока 90 (HSP90). Это свидетельствует о том, что 25-OHC нарушает функцию эндотелия через разрушение eNOS и ингибирование его активности, что способствует ускорению развития атеросклероза (Ou Z.-J. et al., 2016).

Асимметричный диметиларгинин (ADMA), являясь независимым фактором риска ССЗ, положительно коррелирует с накоплением воспалительной нагрузки, что свидетельствует о негативном влиянии хронического системного воспаления на нормальный метаболизм NO и эндотелиальную функцию, что облегчает развитие атеросклероза (Sando A. et al., 2015). Также предполагается, что соотношение ADMA/NO в сыворотке крови является лучшим прогностическим маркером тяжести ИБС (из-за степени коронарной атеросклеротической окклюзии), по сравнению с уровнями ADMA в сыворотке крови (Shivkar R.R. and Abhang S.A., 2014).

Кроме того, ET-1 (Ganesh D. et al., 2016), ATII (Karnik S.S. et al., 2015) и гомоцистеин (Wang S. et al., 2014) также оказывают провоспалительное действие на ССС, участвуя в иницировании и прогрессировании атеросклероза.

Высокий уровень гомоцистеина, который является серьезным независимым фактором сосудистых заболеваний головного мозга, признан как важный фактор, вызывающий дисфункцию в образовании NO (Yan T.T. et al., 2010). Считается, что гомоцистеин участвует в процессах формирования ЭД через механизмы окислительного стресса, ингибирования eNOS, активации NF- κ B и воспаления (Tian X. et al., 2016). Кроме того, гомоцистеин снижает фосфорилирование eNOS

при полиморфизме Ser1177 и усиливает фосфорилирование при полиморфизме Ser473, что приводит к снижению биодоступности NO.

Существуют споры о периферических сосудистых реакциях на эндогенный или экзогенный ET-1 у пациентов с гиперхолестеринемией, которые либо не изменяются (Nohria A. et al., 2003; Boak L.M. et al., 2005), либо усиливаются (Cardillo C. et al., 2000). Однако у пациентов с атеросклерозом увеличивается вклад эндогенного ET-1 в активное сужение коронарных артерий, особенно в местах стеноза (Kinlay S. et al., 2001). Долгосрочный антагонизм рецепторов эндотелина способствует улучшению эндотелиальной функции и замедляет прогрессирование бляшек у пациентов с ранним атеросклерозом (Reriani M. et al., 2010; Yoon M.H. et al., 2013).

1.6 Значение измерения размеров комплекса интима-медиа общей сонной артерии в ранней диагностике атеросклероза

В последние годы широко используются ультразвуковые методы высокого разрешения для выявления ранних атеросклеротических изменений. Увеличение размеров комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) является ранним проявлением атеросклеротического процесса и легко измеряется с помощью ультразвуковой визуализации (Nair S.B. et al., 2012). Нормальные значения КИМ ОСА были определены на основе их распределения в пределах общей здоровой популяции и классифицированы в соответствии с возрастом и полом (O'Leary D.H. et al., 1999; Folsom A.R. et al., 2008). Обзор опубликованных исследований показывает, что нормальный диапазон КИМ ОСА составляет от 0,6 до 0,7 мм (Nair S.B. et al., 2012). Возраст и пол являются основными детерминантами КИМ ОСА во всех клинических и эпидемиологических исследованиях. В исследовании ARIC (Chambless L.E. et al., 1997) во всех возрастах мужчины имели более высокие значения КИМ ОСА, чем женщины. КИМ ОСА увеличивался с возрастом у обоих полов и во всех сегментах артерий.

Скорость прогрессирования КИМ ОСА составляла около 0,01 мм в год и была одинаковой у мужчин и женщин.

Обоснованность использования метода ультразвукового измерения КИМ ОСА складывается из большого количества клинических и эпидемиологических исследований, свидетельствующих об ассоциации между указанным показателем и распространённостью клинических и инструментальных признаков ИБС и цереброваскулярных заболеваний (Chambless L.E. et al., 2000; Amato M. et al., 2007). Мета-анализ 8 крупных популяционных исследований, который включал 37000 пациентов, показал, что абсолютная разница КИМ ОСА, равная 0,1 мм, связана с повышенным риском инфаркта миокарда (на 10-15%) и инсульта (на 13-18%) (Lorenz M.W. et al., 2007).

Целью измерения показателей КИМ ОСА является оптимизация стратификации риска ССЗ. С этих позиций значения нормальности при проведении измерений следует рассчитывать с точки зрения повышенного риска (Aminbakhsh A. and Mancini G.B., 1999). Повышенный риск рассчитывается эффективнее, когда полученные значения сравниваются с результатами популяционных измерений в конкретном регионе с учетом пола и возраста обследованных (Stein J.H. et al., 2004). Используя указанный подход для оптимизации глобальной оценки риска ССЗ у бессимптомных пациентов с промежуточным риском, Baldassarre D. et al. (2007) показали, что у этой категории больных значения КИМ ОСА выше пороговых значений, рассчитанных с учетом пола и возраста, трехкратно превышали риск новых сосудистых событий по сравнению с риском, предсказанным Фремингемской шкалой. Такой подход позволяет изменить степень риска многих пациентов из промежуточного в класс высокого риска, в результате чего изменяется фармакологический подход к профилактическим мероприятиям (Baldassarre D. et al., 2012).

К преимуществам методики ультразвукового измерения КИМ ОСА относится какого-либо отрицательного воздействия на пациента. Объектом служит не артериальный просвет, а сосудистая стенка, которая является реальным органом-мишенью атеросклероза. Относительная дешевизна исследования,

независимость от анатомических особенностей пациента (Sharma K. Et al., 2009), позволяет рассматривать методику как инструмент ранней диагностики прогрессирующего атеросклероза, в том числе у людей молодого возраста и детей (Steinberger J. Et al., 2009). Результаты измерения могут служить предупреждением и подсказкой для поиска причин необъяснимого утолщения КИМ ОСА, что предоставляет возможность индивидуальной адаптации профилактической терапии до возникновения сердечно-сосудистых событий (Baldassarre D. et al., 2013). В последние годы методика измерения КИМ ОСА все чаще используется в клинических испытаниях как альтернативный или суррогатный клинический конечный пункт для сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при оценке эффективности фармакологических вмешательств (Espeland M.A. et al., 2005). Так как увеличение КИМ ОСА считается проявлением атеросклероза, указанная методика включена в перечень состояний субклинического поражения органов-мишеней в Европейские рекомендации по гипертензии (Mancia G. et al., 2007) и европейские рекомендации по профилактике ССЗ (Graham I. et al., 2007).

Основным ограничением ультразвуковой оценки КИМ ОСА и бляшек является отсутствие стандартизированного общепринятого протокола сканирования. Стандартизация особенно важна при определении прогрессирования или регрессии заболевания. Недавно разработанные ультразвуковые устройства позволяют автоматически измерять КИМ ОСА, что позволит значительно уменьшить погрешность в измерениях и позволит привести к заметному улучшению воспроизводимости результатов внутри лабораторий и между ними (Gepner A.D. et al., 2006; Zahnd G. et al., 2017).

Один из недостатков метода заключается в том, что исследуются сонные артерии, а не коронарные сосуды, так как большинство сердечно-сосудистых смертей связано с коронарными событиями, а состояние коронарных артерий не может быть автоматически определено исходя из изменений, наблюдаемых в сонных артериях. Так, при проведенном систематическом обзоре исследований, опубликованных за период между 1999 и 2005 годами, корреляция между

изменениями в коронарных сосудах, выявленных при помощи коронарографии, и данными КИМ ОСА имели низкую корреляцию от 0,12 до 0,51 (Bots M.L. et al., 2007). Последующие исследования показали, что низкая корреляция между ультразвуковым исследованием ОСА и коронарной ангиографией может быть связана с ограниченной способностью ангиографии выявлять атеросклеротические поражения, не выступающие в просвет сосуда (Nissen S.E. and Yock P., 2001; Nambi V. et al., 2012). Amato M. et al. (2007) подтвердили высокую корреляцию между степенью тяжести атеросклеротического поражения ОСА и коронарным атеросклерозом результатами посмертных исследований, когда оба сосудистых района оценивались с помощью метода ультразвукового исследования.

Таким образом, действие факторов хронического стресса, сопровождаясь формированием процессов эндотелиальной дисфункции (ЭД), повышает вероятность атеросклеротического поражения сосудистой стенки, увеличивая риск возникновения сосудистых заболеваний. В этой ситуации не играет роли, какие механизмы привели к развитию ЭД, так как любые факторы, способствующие снижению биодоступности NO, повышают вероятность формирования и прогрессирования атеросклероза.

1.7. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

Первоначально ЭД была идентифицирована как нарушение процессов вазодилатации на специфический ацетилхолиновый или брадикининовый стимул. В настоящее время термин ЭД используется для описания измененного метаболизма доступного NO или для нарушения равновесия между несколькими вазорелаксантами и вазоконстрикторами, которые связаны с нарушением функции эндотелия. ЭД характеризуется нарушением регуляции сосудистого тонуса, возникающего вследствие снижения активности eNOS, нарушением функции кофакторов, участвующих в синтезе NO со снижением выделения NO из

эндотелиальных клеток, или ускорением процессов деградации NO (Miyata S. et al., 2017). При формировании ЭД на клетки эндотелия оказывают неблагоприятное воздействие окислительный стресс, увеличение содержания эндогенных ингибиторов синтеза NO, развитие процессов воспаления сосудистой стенки, повышенное образование альдостерона или истощение запасов тетрагидробиоптерина (Марков Х.М., 2005; Hirata Y. et al., 2010). Кроме того, ЭД сопровождается увеличением образования факторов, воздействующих негативно на эндотелий, включая АТII, эндотелины, супероксидные анионы, простаноиды, образующиеся из циклооксигеназы (Versari D. et al., 2009). В начальных стадиях функция эндотелия частично может поддерживаться включением механизмов компенсаторной регуляции простаглицлина и/или EDNF (Taddei S. et al., 2006; Flammer A.J. and Lüscher T.F., 2010). При этом происходит нарушение баланса между секрецией вазодилататоров и вазоконстрикторов со смещением в сторону сосудосуживающих факторов. ЭД приводит к усилению взаимодействия лейкоцитов крови с эндотелиоцитами, росту и активации пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, нарушению процессов коагуляции, развитию воспалительных изменений сосудистой стенки, усилению механизмов тромбообразования и развитию процессов атерогенеза (Петрищев Н.Н. и Власов Т.Д., 2003; van den Oever I.A.M. et al., 2010).

В качестве основных причин развития ЭД выступают АГ, сахарный диабет, возраст, курение, гиперлипидемия, генетические полиморфизмы, ишемическо-реперфузионные повреждения эндотелия (Коломоец Н.М., 2001; Агеев Ф.Т., 2004; Киричук В.Ф., 2008, Корякина Л.Б. и др., 2013). В настоящее время все чаще в качестве триггера атеросклероза рассматривается психосоциальное напряжение (Омельяненко М.Г. и др., 2014; Винокуров Е.В.(1). и др., 2017; Винокуров Е.В.(2) и др., 2017).

Снижение синтеза NO приводит к артериальной вазоконстрикции и формированию гипертензии. В качестве одной из причин рассматривается способность NO облегчать экскрецию натрия, вследствие чего системное ингибирование NOS приводит к задержке соли и воды (Melikian N. et al., 2009).

Полученные данные свидетельствуют, что уменьшение NO-опосредованной дилатации сопровождается увеличением артериальной резистентности и повышает восприимчивость ССС к различным раздражителям (Gheibi S. et al., 2018).

Гипертония – один из доказанных факторов риска смерти во всем мире и ведущий фактор риска развития инсульта, острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности и хронической почечной патологии (Whelton P.K., 2015; Kotchen T.A. et al., 2016).

Роль эндотелия и NO в системной гипертензии очень противоречива. Нарушение высвобождения релаксирующих факторов только частично ассоциируется с патогенезом артериальной гипертензии (Michel T. and Vanhoutte P.M., 2010). В настоящее время выяснилось, что не всегда гипертензия зависит от релаксирующей функции эндотелия. В некоторых сосудистых системах гипертензивных крыс, таких как аорта, брыжеечные, каротидные и церебральные сосуды действительно нарушается эндотелийзависимая вазорелаксация (Calver A. et al., 1993; Perrin-Sarrado C. et al., 2018). В тоже время в коронарных и почечных артериях спонтанно гипертензивных крыс эндотелиальная функция не зависит от степени артериальной гипертензии (Tschudi M.R., 1991).

Одним из механизмов развития ЭД при АГ лежит гемодинамический фактор, в частности, напряжение сдвига. АГ, усиливая турбулентность потока крови, особенно в местах деления сосудистого русла, способствует повреждению эндотелия и повышает риск развития атеросклеротического процесса, снижая биодоступность NO (Бойцов С.А., 2006; Карабаева А.Ж. и Есаян А.М., 2007; Ando J. and Yamamoto K., 2009).

Эндотелин 1 типа (ЕТ-1) может принимать участие в патогенезе АГ, особенно в солезависимом варианте (Moorhouse R.C. et al., 2013). ЕТ-1, являясь мощным вазоконстриктором почечных артерий, может оказывать влияние на обмен натрия и воды в организме. Если стимуляция ЕТВ в почечных канальцах предотвращает реабсорбцию воды и натрия, то стимуляция ЕТ-1 рецепторов ЕТА способствует повышению тонуса гломерулярных афферентных и эфферентных

артериол, что приводит к уменьшению почечного кровотока и снижению клубочковой фильтрации, способствует реабсорбции натрия и воды (Laffin L.J. and Bakris G.L., 2015). Кроме того, ET-1 содействует увеличению образования ROS в сосудах, является провоспалительным и про-фибротическим средством и способствует ремоделированию сосудов. Эти явления тесно связаны с гипертензией и ЭД (Sandoval Y.H. et al., 2014).

У гипертензивных животных отмечается повышение уровней ET-1, дезоксикортикостеронацетата (DOCA) и сосудистых супероксидных анионов, и блокада ETA рецепторов способствует снижению АД и нормализует продукцию ROS (Callera G.E. et al., 2003). Однако вопрос, что является источником ROS: ксантиноксидаза, митохондриальные ферменты и/или NOX - не до конца выяснен (Li L. et al., 2003; Viel E.C. et al., 2008). Повреждение эндотелия, вызванное повышением АД, увеличивает экспрессию ET-1 в кровеносных сосудах и сердце. Уровни ET-1 также могут быть повышены за счет ряда факторов, связанных с заболеванием сосудов (Iglarz M. and Clozel M., 2007).

Следует отметить, что у пациентов с гипертонической болезнью уровни ET-1 в плазме не обязательно отличаются от уровней у здоровых людей, что может быть связано с векторизацией высвобождения ET-1 в направлении наружной стороны ЭК (Goddard J. and Webb D.J., 2000).

Участие системы эндотелина может быть вторичным по отношению к хроническому увеличению АД, а не первичным в существующей гипертонии (Schiffrrin E.L., 2005). В тоже время, антагонисты эндотелина увеличивают объем кровотока и снижают АД в большей степени при гипертонической болезни, чем у нормотензивных субъектов (Moorhouse R.C. et al., 2013). При этом эффективны как смешанные блокаторы ETA/ETB рецепторов (Krum H. et al., 1998), так и более селективные антагонисты ETA рецепторов.

У пациентов, с повышенным риском ИБС обнаруживается нарушение процессов периферической вазодилатации (Ijzerman R.G. et al., 2003). В большей степени это связано с нарушением функции эндотелия коронарных артерий, что сопровождается возникновением вазоспазма на внутрикоронарное введение

ацетилхолина (Ganz P. and Hsue P.Y., 2013; Ong P. et al., 2014). В определенной степени это может быть обусловлено изменением структурных и функциональных свойств ХЛПВП, что сопровождается снижением защитных свойств липидов у пациентов с болезнью коронарных сосудов (Kratzer A. et al., 2014; Hays A.G. et al., 2015).

Эндотелиальная дисфункция, развивающаяся в коронарных артериях у пациентов с ИБС, часто протекает с дисфункцией митохондрий в ЭК, вызванной низкими уровнями физической активности (Luk T.H. et al., 2012), увеличением уровней циркулирующего ADMA (Antoniades C. et al., 2011) и более низким содержанием в крови циркулирующего гуанина (Widmer R.J. et al., 2013). В экспериментах на животных и у людей наличие ЭД является свидетельством негативного исхода состояний, при которых имеется риск развития инфаркта или инсульта (Mancini G.B.J., 2004; Rossi R. et al., 2008; Siti H.N. et al., 2015).

По сравнению с периферическими артериями коронарный кровоток в большей степени подвержен вазоконстрикторным реакциям на ET-1 (Kolettis T.M. et al., 2013). У пациентов, с ангиографически нормальными коронарными артериями, введение антагониста ETA рецепторов индуцирует увеличение диаметра проксимальных сегментов артерий (Kyriakides Z.S. et al., 2000; MacCarthy P.A. et al., 2001), а у пациентов с коронарной болезнью сердца одновременная блокада ETA/ETB рецепторов также увеличивает диаметр коронарных сосудов без изменений ангиографических показателей (Halcox J.P. et al., 2007). Избирательная блокада рецептора ETB вызывает сужение мелких коронарных сосудов, не влияя на тонус эпикардальных артерий, преимущественно за счет уменьшения клиренса эндотелина и снижения биодоступности NO (Halcox J.P. et al., 2007).

Эндотелин 1 типа, помимо его функции как вазоактивного пептида, также играет решающую роль в атерогенном процессе, усиливая митогенез, вызывая образование внеклеточного матрикса и способствуя развитию воспаления в сосудистой стенке (Schiffrin E.L., 1999). ET-1 участвует в генерации атеросклероза и патофизиологии многочисленных заболеваний коронарных

артерий, включая коронарную ЭД (Lerman A. et al., 1995), спазм коронарных артерий (Тоуо-ока Т. et al., 1991), инфаркт миокарда (Miyauchi T. et al., 1989) и реперфузионную травму миокарда (Tamarelle S. et al., 2013). ET-1 индуцирует ЭД посредством вмешательства в метаболизм глюкозы и липидов, усиления окислительного стресса, нарушения обмена NO и ускорения воспалительных процессов (Kolettis T.M. et al., 2013).

Эндотелий-зависимая вазодилатация снижается в коронарных артериях животных и людей с гипертрофией желудочков и всего сердца, с большей долей вероятности, из-за активации процессов окислительного стресса, вызванного недостаточной перфузией крови в тканях, что сопровождается снижением регуляции eNOS и, соответственно, снижением биодоступности NO (Rossi R. et al., 2008; Lam C.S. and Brutsaert D.L. 2012; Witman M.A. et al., 2012). Нарушение миорелаксирующей функции гладких мышц сосудов способствует угнетению зависимой от эндотелия ответной реакции (Gill R.M. et al., 2007). Периферическая ЭД, сопровождающая сердечную недостаточность, может быть значительно уменьшена, по крайней мере временно, при проведении трансплантации сердца (Witman M.A. et al., 2012). Степень нарушения эндотелийзависимой вазодилатации является определяющей в прогнозе исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (Meyer B. et al., 2005).

Таким образом, ЭД играет важную роль в развитии и течении патологии CCC. В формировании ЭД принимают участие различные механизмы, такие как воспаление, повышенное образование ROS и RNS, увеличение секреции эндотелиальных вазоконстрикторов, снижение вазодилатирующих свойств эндотелия. В большинстве случаев при ЭД наблюдается повышение цифр АД. Однако, остается не ясным, что первично в возникновении ЭД: формирование АГ приводит к развитию ЭД или формирование ЭД (с нарушением секреции вазорегуляторов) сопровождается возникновением гипертензии.

1.8 Хронический психосоциальный стресс как фактор риска развития нарушений мозгового кровообращения и ишемической болезни сердца

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности и инвалидности в мире (ВОЗ, 2017). Высокая распространенность ССЗ в западном обществе объясняется изменениями в характере работы, предпочтениями в еде, снижением уровней доходов, образования, низкой физической активностью (Neylon A. et al., 2013).

Следует отметить, что в последние годы наметился прогресс в эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследованиях, позволяющих оценить различные психосоциальные стрессы и их влияние на риск ССЗ (Ferrie J.E. et al., 2013; Hernandez R. et al., 2014; Kivimäki M. et al., 2015). Не вызывает сомнений, что основной причиной развития ССЗ является атеросклероз (Куликов В.А., 2012). Традиционными факторами риска атеросклероза является дислипидемия, сосудистое воспаление, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, генетическая предрасположенность и некоторые поведенческие параметры, включающие курение, избыточное употребление алкоголя, низкая физическая активность. Многие факторы риска действуют в различные периоды жизни человека (Libby P. et al., 2011), при этом стресс может оказывать влияние на прогрессирование заболевания и другие факторы риска на протяжении всего жизненного цикла. ХС как в раннем возрасте (Miller G.E. et al., 2011), так и у взрослых ассоциируется с увеличением риска ИБС (Steptoe A. and Kivimäki M., 2012).

Основная масса эпидемиологических доказательств влияния стресса на ССЗ связана с исследованиями стресса на рабочем месте. Проспективное когортное исследование Whitehall II показало, что риск развития ИБС у британских служащих в 1,38 раза (98% ДИ, 1,01 – 1,88) выше в сравнении с неработающим населением, даже после корректировки на физиологический и поведенческий сердечно-сосудистые факторы риска (Ferrie J.E. et al., 2013). Аналогичные результаты получены в исследовании Copenhagen City Heart Study (Netterstrøm B. et al., 2010) и в исследовании Primary Prevention Study (Torén K. et al., 2014). Несмотря на то, что мета-анализ Kivimäki et al., 2012 и Steptoe and Kivimäki, 2013

показали меньшие коэффициенты риска в 1,2-1,3, но стресс, связанный с работой, являлся важным фактором риска ССЗ и его следует учитывать для значительной части факторов риска развития ИБС у работающего населения (Kivimäki M. et al., 2012; Steptoe A. and Kivimäki M., 2013).

В метаанализе Kivimäki M., 2013, на основе обновленных данных (период анализа с 1991 по 2011 годы), сообщается, что риск ИБС среди взрослых, испытывающих социальную изоляцию, повышается в 1,5 раза (95% ДИ 1,2-1,9), в результате действия производственного стресса – в 1,3 раза (95% ДИ 1,2-1,5). Объединенный относительный риск возникновения острого коронарного синдрома, которому предшествует стресс, составляет 2,5 (95% ДИ 1,8-3,5). Стресс также может быть связан с развитием стрессовой (такоубо) кардиомиопатии. Автор считает, что изучение стресса при ССЗ требует интеграции эпидемиологических исследований с целенаправленными клиническими и экспериментальными исследованиями.

В настоящее время существует недостаточное количество исследований, обосновывающих влияние стресса на возникновение и исход ОНМК (Steptoe A. and Kivimäki M., 2013). В Финляндии в начале нынешнего столетия был проведен ряд исследований, посвященных влиянию ХС на возникновение и смертность от ССЗ. Vahtera J. с соавт. (2005) опубликовали результаты исследований о влиянии сокращения штатов на риски ССЗ. В исследование вошло 22400 случаев сокращения штатных сотрудников. Смертность от ССЗ составила 2,0 (95% ДИ 1,0-3,9) при значительном сокращении в сравнении с сотрудниками, сохранившими работу. Разделение периода наблюдения на две части свидетельствовало, что показатели смертности были в 5,1 раза выше (от 1,4 до 19,3) в течение первых четырех лет после сокращения. В последующий период времени не наблюдалось повышения риска смертности, что подтверждает роль стресса (сокращение сотрудников) как фактора, способного значительно увеличить риск смертности от ССЗ (Vahtera J. et al., 2005).

В проведенном в Японии исследовании, длящемся более 8 лет, основанном на заполнении опросника, который включал оценку восприятия психо-

социального стресса, приняли участие 73424 японца, общее количество наблюдений составило 580378 человеко-лет. Риск ССЗ для женщин, которые сообщили о высоком влиянии стресса, составил 2,24 (95% ДИ 1,52-3,31, $p < 0,001$) для ОНМК, 2,28 (95% ДИ 1,17-4,43, $p = 0,02$) для ИБС и 1,64 (95% ДИ 1,25-2,16, $p < 0,001$) для общего риска ССЗ. Для мужчин эти соотношения были несколько ниже и составили 2,24 (95% ДИ 1,52-3,31, $p < 0,001$) для ОНМК, 2,28 (95% ДИ 1,17-4,43, $p = 0,02$) для ИБС и 1,64 (95% ДИ 1,25-2,16, $p < 0,001$) для общего сердечно-сосудистого риска. Полученные исследователями результаты позволили сделать вывод о существенном влиянии психосоциального стресса на возникновение и течение ССЗ (Iso H. et al., 2002).

В исследовании, проведенном консорциумом «IPD-Work», было включено 90164 мужчин и женщин, принимавших участие в 11 европейских проспективных когортных исследованиях. Оценивалась напряженность труда на риск развития ИБС (первый нефатальный ИМ или коронарная смерть). За период наблюдения (в среднем 9,8 года) было зарегистрировано 1078 коронарных событий. После корректировки на потенциальные помехи соотношение рисков 1,16 (95% ДИ 1,0-1,35) - наблюдалось при наличии дисбаланса между интенсивностью труда и оплатой или перенапряжением на работе. Соотношение рисков 1,41 (95% ДИ 1,12-1,76) – при наличии обоих указанных стрессорных факторов по сравнению с категорией работников, у которых отсутствовали указанные факторы. Полученные результаты не зависели от опыта и длительности работы (Dragano N. et al., 2017).

В одном из последних опубликованных исследований представлены данные о факторах риска впервые развившегося ИМ у жителей Тринидада (Bahall M. et al., 2018). В исследование был включен 251 пациент с ИМ и 464 человека в качестве контроля (дизайн исследования: случай-контроль). Используя метод множественной логистической регрессии авторы показали, что факторы «жизненного стресса» (отношение шансов 2,6797, 95% ДИ 1,585-4,587; $p \leq 0,001$), наряду с такими факторами, как курение (отношение шансов 0,274, 95% ДИ 0,14-0,537; $p \leq 0,001$), диабет (отношение шансов 0,530, 95% ДИ 0,31-0,905), гипертония

(отношение шансов 0,48, 95% ДИ 0,275-0,837, $p=0,10$) и ХЛПНП (отношение шансов 0,111, 95% ДИ 0,057-0,218; $p\leq 0,001$) оказались единственно полезными в предсказании развития ИМ.

Известно исследование INTERHEART, результаты которого опубликованы в 2004 году (Rosengren A. et al., 2004; Yusuf S. et al., 2004). В него было включено более 24000 участников из 52 стран. Проводился сложный учет факторов стресса на рабочем месте и в домашних условиях. В результате было установлено, что хронический психологический стресс на работе был тесно связан с развитием ИБС. В частности, инфаркт миокарда наблюдался в 2 раза чаще у лиц, подверженных влиянию факторов стресса на рабочем месте (соотношение шансов 2,12 (99% ДИ 1,68-2,93). по сравнению с контрольной группой. Указанное исследование доказало, что существует девять основных факторов риска, которыми можно объяснить причины развития инфаркта миокарда в мире.

Исследование, аналогичное INTERHEART, но для выявления основных факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения было проведено в 42 центрах 14 стран мира и носило название INTERSTROKE. В нем участвовало 3000 пациентов с ОНМК и 3000 человек в качестве контроля. Было определено, что на десять факторов риска, включая психосоциальный стресс и депрессию, приходилось 90% случаев ОНМК. Риск развития ОНМК при действии факторов стресса был выше в 1,4 раза (99% ДИ 1,04-1,62) в сравнении с контрольной группой.

Е.І. Fransson и соавт. (2015) опубликовали результаты проведенного мета-анализа, в который вошли 196380 мужчин и женщин из 14 европейских когортных исследований, целью которого было установление связи между интенсивностью труда, стрессом на рабочем месте и развитием ОНМК. Было зарегистрировано 2023 случая инсульта при анализе 1,8 миллиона человеко-лет (в среднем, одно наблюдение составило 9,2 года). Коэффициент риска развития ОНМК у лиц, подверженных воздействию стрессоров на производстве, в сравнении с исследуемыми, у которых отсутствовал фактор стресса, составил 1,24 (95% ДИ 1,05-1,47) при ишемическом инсульте, 1,01 (95% ДИ 0,75-1,36) для

геморрагического инсульта и 1,09 (95% ДИ 0,75-1,36) для всех ОНМК. Связь влияния фактора стресса для ишемического инсульта была надежной. Проведенный анализ свидетельствует, что стресс на рабочем месте связан с повышенным риском развития ишемического инсульта. Однако авторы отмечают необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении (Fransson E.I. et al., 2015).

В другом опубликованном мета-анализе (Booth J. et al., 2015) получена более тесная связь действия факторов стресса с развитием инсульта. В анализ было включено 14 исследований, среди которых 10 когортных и 4 исследования случай-контроль. Общая суммарная скорректированная оценка эффекта стресса на риск всех форм инсультов составила 1,33 (95% ДИ 1,17-1,5, $p < 0,00001$). Кроме того, анализ в подгруппах показал, что психосоциальный стресс ассоциируется с повышенным риском летального исхода: для всех форм инсульта (соотношение рисков 1,45, 95% ДИ 1,19-1,78, $p = 0,0002$), для ишемического инсульта (соотношение рисков 1,4, 95% ДИ 1,0-1,97, $p = 0,05$), для геморрагического инсульта (соотношение рисков 1,73, 95% ДИ 1,33-2,25, $p < 0,0001$). Также был определен более высокий риск развития инсульта у женщин (соотношение рисков 1,9, 95% ДИ 1,4-2,56, $p < 0,0001$) по сравнению с мужчинами (соотношение рисков 1,24, 95% ДИ 1,12-1,36, $p < 0,0001$). В 7 проспективных когортных исследованиях отдельно рассматривалось влияние рабочего стресса и стресса жизненных событий. Соотношение рисков для общего стресса составило 1,25 (95% ДИ 1,09-1,42, $p = 0,0009$), для стресса на производстве - 1,39 (95% ДИ 0,93-2,10), для стресса жизненных событий - 1,32 (95% ДИ 0,77-2,26). Проведенный мета-анализ включал в общей сложности 10130 инсультов и выявил положительную связь между психосоциальным стрессом и риском развития инсульта у мужчин и женщин. Общая оценка эффекта составила 33%. Степень риска, связанная с сахарным диабетом, диетическими факторами или депрессией, была умеренно выражена и имела аналогичную величину риска, однако уступала по значимости артериальной гипертензии, курению, избыточному весу (коэффициент талия-бедро), потреблению алкоголя, низкой физической

активности, сердечным причинам и соотношению аполипопротеидов В и А1. Также авторы отметили, что потенциальные механизмы для объяснения ассоциации, посредством которой психосоциальный стресс может увеличить риск инсульта, сложны и не полностью выяснены, что требует проведения дополнительных исследований.

В анализе консорциума IPD-Work, включавшем 1,8 миллиона человеко-лет (среднее наблюдение составило 9,2 года) наблюдений, было зарегистрировано 2023 случая первичного инсульта (ишемического и геморрагического). Коэффициент риска, связанный с возрастом и полом, для стресса на работе в сравнении с его отсутствием составил 1,24 (95% ДИ 1,05-1,47) для ишемического инсульта, 1,01 (95% ДИ 0,75-1,36) для геморрагического и 1,09 (95% ДИ 0,94-1,26) для обоих видов инсульта. Связь с ишемическим инсультом была надежной для дальнейшей корректировки социально-экономического статуса. Однако, исследователи указывают на то, что необходимо продолжить дальнейшие исследования чтобы определить, будут ли вмешательства, направленные на снижение производственной нагрузки, эффективны для снижения риска развития ОНМК (Fransson E.I. et al., 2015).

Проспективные когортные исследования, посвященные изучению стресса на производстве и его влиянию на развитие инсульта, включены в мета-анализ Huang Y. и соавт. (2015). Всего было отобрано 6 проспективных когортных исследований, включавших 138782 участника. Высокие нагрузки на производстве были связаны с повышенным риском инсульта (RR 1,22, 95% ДИ 1,01-1,47) по сравнению с низкими нагрузками. Связь была более выражена при ишемическом инсульте (ОР 1,58, 95% ДИ 1,12-2,23). Риск инсульта был значительным у женщин (ОР 1,33, 95% ДИ 1,04-1,69) и менее значимым у мужчин (ОР 1,26, 95% ДИ 0,69-2,27) (Huang Y. et al., 2015).

В проведенном во Франции крупном исследовании, в которое вошло 43593 работающих взрослых, оценивали клинический профиль людей, подверженных производственному стрессу. Стандартизированное медицинское обследование включало антропометрические измерения, оценку функции легких, артериального

давления и стандартных биомаркеров крови. Проведенный анализ показал, что хроническое действие факторов стресса связано с более высоким ИМТ, окружностью талии, соотношением талия-бедро, АЛТ, количеством лейкоцитов у мужчин и с более высоким показателем ИМТ и лейкоцитов у женщин (различие 0,03-0,06 стандартных отклонения, $p < 0,05$ между обследуемыми с и без стресса). Не было получено надежных ассоциаций с функцией легких, гемоглобином, креатинином, уровнем глюкозы и АД. По мнению исследователей, стресс на работе связан с измененным метаболическим профилем, повышенным системным воспалением, а у мужчин – с более низкой функцией печени, что является маркером высокого потребления алкоголя (Magnusson Hanson L.L. et al., 2017). С нашей точки зрения представленные данные свидетельствуют об упрощенном подходе к решению проблемы стресса на производстве и его влиянии на возникновение и исход ССЗ. Полученные результаты не позволяют оценить происходящие патофизиологические процессы, связанные с повышенным риском ССЗ у работающих, подверженных влиянию производственного стресса.

Социальная изоляция и одиночество, как источник хронического психосоциального стресса, рассматривается в качестве фактора, влияющего на сердечно-сосудистую заболеваемость. В опубликованном мета-анализе Valtorta N.K. и соавт. (2016) сообщается об анализе отчетов 11 исследований ИБС и 8 исследований инсульта, в которых участвовало 35925 пациентов. В общей сложности было зарегистрировано 4628 ИБС и 3002 случая инсульта. Негативные социальные отношения, как источник хронического психосоциального стресса, были связаны с 29%-ным увеличением риска ИБС (общий относительный риск: 1,29, 95% ДИ 1,04-1,59) и 32%-ным риском развития инсульта (объединенный относительный риск 1,32, 95% ДИ 1,04-1,68). Анализ подгрупп не выявил различий по признаку пола. Полученные данные предполагают, что решение проблемы одиночества и социальной изоляции, как фактора хронического психосоциального стресса, может сыграть важную роль в предотвращении двух основных причин заболеваемости в странах с высоким уровнем дохода (Valtorta N.K. et al., 2016).

Обзор исследований, включающий более чем 600000 мужчин и женщин из 27 когортных исследований в Европе, США и Японии, свидетельствует о том, что факторы производственного стресса, такие, как напряженность труда и длительность рабочего дня связаны с умеренно повышенным риском развития ИБС и инсульта. Избыточный риск при воздействии факторов стресса составляет 10-40% по сравнению с теми, кто не подвержен действию указанных стрессоров. Различия между мужчинами и женщинами, молодыми и пожилыми работниками и работниками из разных социально-экономических сфер оказались незначительными, что свидетельствует о надежности ассоциации с производственным стрессом. В настоящее время проводятся исследования, целью которых является изучение экономической эффективности снижения стрессовых производственных нагрузок на развитие ИБС и инсульта (Kivimäki M. and Kawachi I., 2015).

Среди причин, способствующих развитию ССЗ, часто игнорируются психосоциальные факторы, такие как стресс на работе, повышенная тревожность, депрессивные расстройства, особенности личности. Это вызвано трудностями выявления патологических эффектов различных стрессоров, а также индивидуальных особенностей в восприятии стресса, что затрудняет оценку психосоциальных влияний как причинного фактора риска, так и терапевтической цели. Дальнейшее изучение механизмов, способствующих формированию патологии ССС при хроническом действии стрессоров, поможет расширить представления о патофизиологических механизмах формирования «болезней стресса» и усовершенствовать профилактические и лечебные мероприятия, улучшить качество профессионального отбора.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОГО КОНТИНГЕНТА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация исследования

Работа выполнена на базе неврологического отделения Дорожной клинической больницы станции Донецк ГУ «Донецкая железная дорога» ГП «Укрзализныця». Объектом исследования являлись машинисты магистральных локомотивов (ММЛ) и помощники машинистов (ПМ), профессия которых признана Международной организацией труда (МОТ) одной из наиболее стрессогенных (МОТ, 1999, 2007, 2012). Предъявляются высокие требования к состоянию здоровья ММЛ и ПМ, что исключает нарушения основных функций сердечно-сосудистой системы, центральной и периферической нервной системы, зрения. Наличие патологии указанных систем с нарушением их функции, выявляемое при проведении предрейсовых и периодических медицинских осмотров, является поводом для отстранения от работы в профессии машиниста локомотива. Работа ММЛ и ПМ связана с высокой степенью напряжения внимания, необходимостью принимать быстрые и ответственные решения в нестандартных ситуациях, ошибка в принятии которых чревата серьезными техногенными последствиями. Негативные воздействия условий труда включают работу в ночную смену, в замкнутом пространстве локомотива, с воздействием вибрации и электромагнитных полей (Алиев О.Т., 2015). За период с 2008 по 2012 годы обследовано 204 ММЛ и ПМ в возрасте от 19 до 58 лет, средний возраст обследованных 36,1 лет. Из них сформирован основной объект исследования (ОИ).

Перед включением в исследование оценивали подверженность факторам стресса с использованием шкалы психологического стресса PSM-25 Лемура-

Тесье-Филлиона (Lemure L. et al., 1990) с целью измерения стрессовых ощущений в соматических, поведенческих и эмоциональных показателях. Методика была переведена на русский язык и валидизирована Водопьяновой Н.Е. (2006). Таблица включает 25 вопросов, сформулированных для популяции в возрасте от 18 до 65 лет применительно для различных профессиональных групп (рис. 2.1.1).

Инструкция: Ниже предлагается ряд утверждений, характеризующих психическое состояние. Оцените ваше состояние за последнюю неделю с помощью 8-балльной шкалы: 1 – никогда; 2 – крайне редко; 3 – очень редко; 4 – редко; 5 – иногда; 6 – часто; 7 – очень часто; 8 – постоянно (ежедневно).

№ п/п	Утверждения
1	Состояние напряженности и крайней взволнованности
2	Ощущение кома в горле и/или сухости во рту
3	Я перегружен(а) работой. Мне совсем не хватает времени
4	Я второпях проглатываю пищу или забываю поесть
5	После работы я не могу отключиться от мыслей о незавершенных делах, проблемах, планах; я «застреваю» на переживаниях рабочих ситуаций и нерешенных вопросов, обдумываю свои идеи снова и снова
6	Я чувствую себя одиноким(ой) и непонятым(ой)
7	Я страдаю от физического недомогания; у меня головокружение, головные боли, напряженность и дискомфорт в области шейного отдела, боли в спине, спазмы в желудке
8	Я поглощен(а) мрачными мыслями, измучен(а) тревожными состояниями
9	Меня внезапно бросает то в жар, то в холод
10	Я забываю о встречах или делах, которые должен сделать или решить
11	У меня часто портится настроение; я легко могу заплакать от обиды или проявить агрессию, ярость
12	Я чувствую себя уставшим человеком
13	В трудных ситуациях я крепко стискиваю зубы (или сжимаю кулаки)
14	Я спокоен(на) и безмятежен(на)
15	Мне тяжело дышать и/или у меня внезапно перехватывает дыхание
16	Я имею проблемы с пищеварением и с кишечником (боли, колики, расстройства или запоры)
17	Я взволнован(а), обеспокоен(а), возбужден(а)
18	Я легко пугаюсь; шум или шорох заставляют меня вздрагивать
19	Мне необходимо более чем полчаса для того, чтобы уснуть
20	Я сбив(а) с толку; мои мысли спутаны; мне не хватает сосредоточенности и я не могу сконцентрировать внимание
21	У меня усталый вид; мешки или круги под глазами
22	Я чувствую тяжесть на своих плечах
23	Я встревожен(а), мне необходимо постоянно двигаться; я не могу стоять или сидеть на одном месте
24	Мне трудно контролировать свои поступки, эмоции, настроение или жесты
25	Я чувствую напряженность

Рисунок 2.1 – Шкала психологического стресса PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона

После ответа на вопросы подсчитывалась сумма всех ответов – интегральный показатель психологической напряженности (ППН). ППН больше 155 баллов соответствует высокому уровню стресса. ППН в интервале от 154 до 100 баллов – средний уровень стресса. Как низкий стресс оценивается при ППН меньше 100 баллов и свидетельствует о состоянии психологической адаптированности к рабочим нагрузкам.

В проводимой работе принимали участие ММЛ и ПМ с показателями психологической напряженности больше 100 баллов (116 баллов (108-127)).

Включение в исследование проводилось случайным образом из списка ММЛ и ПМ, работавших в момент проведения исследования на предприятиях Донецкой железной дороги. Критерием отбора являлся стаж работы в указанной специальности и возраст. В исследование были включены работники депо станций Ясиноватая, Иловыйск, Волноваха, Красноармейск, Дебальцево, Славянск, Кондрашевская-Новая, Красный Лиман, Родаковское. Все принимавшие участие в исследовании ММЛ и ПМ обследованы в условиях неврологического стационара, где они находились в течение 2 - 3 койко-дней. Госпитализация осуществлялась по направлению цеховых врачей по установленному графику на основании приказа начальника дороги.

Профессия ММЛ и ПМ связана с обеспечением безопасности движения и обслуживания железнодорожного транспорта, производственная деятельность осуществляется в условиях действия вредных и опасных факторов производства, что определяет особые требования к состоянию здоровья ММЛ и ПМ при приеме на работу и в процессе профессиональной деятельности. Контроль за состоянием здоровья осуществляется согласно приказу Министерства транспорта и связи Украины № 240 от 29.04.2010 “Порядок проведения медичних оглядів працівників певних категорій залізничного транспорту, метрополітенів та підприємств міжгалузевого промислового залізничного транспорту України”, ранее приказ Министерства путей сообщения СССР № 23Ц от 07.07.87 “О медицинском освидетельствовании работников железнодорожного транспорта, связанных с движением поездов”. Выполнение положений указанного приказа

обеспечивает высокие требования к состоянию здоровья ММЛ и ПМ, исключая наличие нарушений основных функций при патологии сердечно-сосудистой системы, центральной и периферической нервной системы, зрения. Выявление патологии указанных систем, протекающих с нарушением их функции, при проведении предрейсовых и периодических медицинских осмотров, является поводом для отстранения от работы в профессии ММЛ и ПМ.

В качестве контроля обследовали 100 мужчин-добровольцев, в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст 37,8 лет), которые составили контрольный контингент. В КК вошли практически здоровые люди, работа которых и образ жизни не связаны с чрезмерным воздействием стрессоров: слесари, механики, инженерные работники, экономисты с низкими показателями психологической напряженности (менее 100 баллов, $p < 0,0001$). Все участники проекта подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

Для объективной оценки изменений, вызываемых хроническим стрессом, ММЛ и ПМ были разделены на 5 групп. В основу деления был положен стаж работы (длительность действия стрессоров у машинистов и помощников) и возраст обследованных. КК составили 5 групп, аналогичные группам ММЛ и ПМ по возрасту и стажу работы (таблица 2.1.1).

Таблица 2.1.1 – Характеристика групп ММЛ и ПМ, и контроля, принявших участие в исследовании

Группы	ММЛ и ПМ			КК		
	количество	возраст	стаж (лет)	количество	возраст	стаж (лет)
гр. 1	39	19,1±0,91	0,31±0,03	20	19,5±0,87	0,8±0,07
гр. 2	47	27,7±1,28	5,9±0,07	20	25,9±0,78	6,2±0,10
гр. 3	39	35,9±1,08	15,5±0,11	20	35,6±1,19	16,7±1,04
гр. 4	39	45,4±1,07	22,8±0,15	20	46,1±1,05	22,9±0,28
гр. 5	40	55,2±1,05	32,7±0,23	20	55,8±1,10	31,9±1,22

Обследование включало выявление жалоб, сбор анамнеза, определение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым событиями у близких родственников, наличие вредных привычек (курение, потребление алкоголя). Общий осмотр предусматривал регистрацию антропометрических данных (определение массы тела, роста, окружности талии, индекса массы тела). Проводилось исследование соматического и неврологического статуса.

2.2 Методы исследования

Для осуществления поставленных задач и выполнения цели работы были проведены следующие исследования:

2.2.1 Инструментальные методы исследования

2.2.1.1 Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головного мозга

Исследование выполняли на ультразвуковом доплеровском аппарате VIVID – 3, компании GE (США) в режиме триплексного сканирования датчиком 7 Мгц.

Кровоток по крупным интракраниальным сосудам изучали методом транскраниального триплексного сканирования. Доступ осуществляли через транстемпоральное и субокципитальное костные окна. В качестве дополнительных использовали трансорбитальный и трансокипитальный доступы. Оценивали систолическую и диастолическую линейную скорость кровотока (ЛСК) по общим сонным артериям (ОСА), внутренним сонным артериям (ВСА), средним мозговым артериям (СМА). Осуществляли визуализацию передних и задних соединительных артерий, поперечного сечения основной артерии, вен Розенталя и Галена, прямого синуса мозга. Регистрировали

максимальную систолическую (V_s) ЛСК, минимальную диастолическую (V_d) ЛСК и среднюю (V_m) линейную скорость кровотока.

Проводили расчет пульсационного индекса Gosling (IP) по формуле :

$$IP = \frac{Vs - Vd}{Vm}$$

Примечание: IP- пульсационный индекс, V_s – максимальная систолическая линейная скорость кровотока, V_d – минимальная диастолическая линейная скорость кровотока, V_m – средняя линейная скорость кровотока

Расчет индекса периферического сопротивления (индекс резистентности) Pourselot (IR) осуществляли по формуле:

$$IR = \frac{Vs - Vd}{Vs}$$

Примечание: IR- индекс периферического сопротивления, V_s – максимальная систолическая линейная скорость кровотока, V_D – минимальная диастолическая линейная скорость кровотока.

2.2.1.2 Ультразвуковое триплексное сканирование общих сонных артерий

Исследование выполняли на ультразвуковом доплеровском аппарате VIVID – 3, компании GE (США) в режиме триплексного сканирования датчиком 7 МГц. Использовали стандартную методику измерения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА) в В-режиме. Замеры проводили в области дистальной трети сонных артерий с двух сторон на 1 см проксимальнее бифуркации. При наличии утолщения КИМ ОСА более, чем на 1,2 мм его идентифицировали как атеросклеротическую бляшку. При наличии атеросклеротической бляшки, либо утолщения КИМ ОСА более 1,2 мм, измерение производили в ближайшем участке артерии, свободном от бляшки. Производили как минимум по три замера с каждой стороны с вычислением среднего значения.

Все обследованные за четыре часа до исследования не употребляли пищу и напитки, содержащие кофеин.

2.2.1.3 Эхо-кардиографическое исследование

Изучение центральной гемодинамики проводилось на аппарате VIVID – 3, компании GE (США) с использованием кардиологического датчика с частотой 3,5 МГц в общепринятом положении обследуемого лежа на левом боку (Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н., 1981, ВОЗ.1990). Под контролем двухмерного изображения по парастернальной длинной оси левого желудочка производилось М – модальное исследование. Измерение размеров межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП_д), задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖ_д), конечно-диастолического размер (КДР) левого желудочка и конечно-систолического размера (КСР) левого желудочка проводилось в соответствии с рекомендациями Американского комитета специалистов по эхокардиографии (ASE).

Расчет массы миокарда левого желудочка осуществляли по формуле Teicholz L.E. et al (1976):

$$\text{ММЛЖ} = 0,8(1,04([\text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ}_\text{д} + \text{КДР}_\text{д}]^3 - (\text{КДР}_\text{д})^3)) + 0,6\text{гр.}$$

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \frac{\text{ММЛЖ}}{S}$$

Примечание: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, S – площадь поверхности тела, м²

2.2.1.4 Проба с эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатацией

Проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВДЗ)

Обследуемому после 15-минутного отдыха в горизонтальном положении накладывали на левое плечо компрессионную манжету сфигмоманометра. С использованием ультразвукового датчика 7 МГц определяли диаметр плечевой артерии на 5 см выше локтевого сгиба. Проводили измерение АД, затем в манжету нагнетали воздух для достижения уровня давления, на 50 мм рт ст превышающего систолическое АД и удерживали его в течении 5 минут. Через 1 минуту после снятия манжеты сфигмоманометра проводили повторное измерение диаметра плечевой артерии.

Проба с эндотелий-независимой вазодилатацией (ЭНВД)

После 30 – минутного отдыха, направленного на восстановление исходного состояния плечевой артерии, обследуемый получал сублингвально нитроглицерин. Через 4 минуты проводили повторное измерение диаметра плечевой артерии ультразвуковым датчиком.

2.2.1.5 Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование (СМ) артериального давления (АД) проводилось на аппарате «Кардиотехника -04», производства ИНКАРТ, Россия.

Регистрация АД проводилась на «нерабочей» руке пациента, применяли осциллометрический метод регистрации тонов. Манжету фиксировали в области

плеча на 2,0 см выше локтевой ямки. Програмное обеспечение монитора позволяло использовать стандартный режим мониторингирования, рекомендованный научным комитетом специалистов в области СМАД (1990). Регистрация АД происходила в автоматическом режиме. Замеры осуществлялись с интервалом 30 минут днем (с 6:00 до 22:00) и 60 минут в ночное время (с 22:00 до 6:00). Минимальное число замеров АД в течении суток составляло не менее 50. Показатели СМАД рассчитывались при анализе не менее 85% стандартных измерений.

2.2.2 Лабораторные исследования крови

2.2.2.1 Иммуноферментные исследования крови

Определяли содержание в крови гормонов стрессорной системы: кортикотропин релизинг гормон (КТРГ), аргинин вазопрессин (АВП), адренотропный гормон (АКТГ), кортикостерон (Кс), кортизол (Кр), адреналин (А), норадреналин (НА), эндорфин β (Эф), ангиотензин II (АТII), мозговой натрийуретический пептид (BNP), предсердный натрийуретический пептид (ANP), а также эндотелин 1 (ЕТ-1) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов фирмы DSL (США) и DRG (ФРГ).

2.2.2.2 Биохимические исследования крови

Липидный спектр крови определяли на биохимическом анализаторе «HUMAN» (Германия) с помощью наборов фирмы HUMAN (ФРГ). Оценивали следующие показатели: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеиды высокой плотности (ХЛВП), холестерин липопротеиды низкой плотности (ХЛНП), триглицеридов (ТГ). Также определяли содержание высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) с использованием диагностикумов HUMAN (ФРГ).

Концентрацию в крови оксида азота (NO) определяли по уровню его стабильного метаболита нитрит-аниона NO_2^- по методу Грисса [Голиков П.П. и соавт., 2000).]. Показатели биохимической реакции регистрировали на спектрофотометре “Specord 200” при длине волны 546 нм.

Для исследования использовалась кровь из локтевой вены, взятая у обследуемых обеих групп утром натощак.

2.2.3 Исследование полиморфизма генов

Изучение аллельного полиморфизма T786C промотора гена eNOS, полиморфизма I/D гена ACE, полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr гена AGT проводили в отделе молекулярно-генетических исследований ЦНИЛ ДонНМУ. ДНК выделяли из цельной крови с помощью реагента «Проба-рапид генетика» (ДНК-Технология, Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью тест-системы «SNP-экспресс» (НПФ Литех, Россия). ПЦР проводили на амплификаторе «GeneAmp PCR System 2400» (США). Детекцию амплифицированных фрагментов осуществляли путем электрофореза в 3 %-ном агарозном геле, окрашенном бромистым этидием, с последующей визуализацией в ультрафиолетовом трансиллюминаторе "TFX-20.M" ("Vilber Lourmat", Франция) в присутствии маркера молекулярных масс 100 bp («СибЭнзим», Россия).

2.3 Методы статистической обработки материала исследования

Статистическую обработку полученной в ходе исследования информации проводили с помощью пакета прикладных программ "Statistica - 10.0" 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 применяли непараметрические методы статистики: для

двух независимых групп использовали критерий Манна - Уитни, для нескольких независимых групп критерий Фридмана ANOVA и Кендал, для зависимых групп определяли критерий Вилкоксона. Для качественных признаков рассчитывали критерий χ^2 Пирсона. Анализ связи (корреляции) двух признаков определяли методом Спирмена, Кендалла, гамма. Разница считалась значимой, если p -значение было меньше 0,05 ($p < 0,05$). Результаты представлены в виде: медиана; 10-й - 90-й процентиль (Ме [10% - 90%]).

Частоту полиморфизмов изучаемых генов определяли с помощью анализа таблиц сопряженности (критерий χ^2), различия количественных показателей между группами определяли посредством дисперсионного анализа (F-крит) с уровнем значимости $p \leq 0,05$. Ассоциации аллелей и генотипов с факторами ХС оценивали с помощью отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом. Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR), по формуле: $OR = (a \times d) / (b \times c)$, где a - частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b - частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке, c - сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d - сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке.

Соответствие распределения аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверяли по критерию χ^2 . Для оценки связи количественных признаков с генетическим полиморфизмом использовали метод однофакторного дисперсионного анализа. Во всех статистических тестах в качестве критерия статистической достоверности рассматривали уровень значимости более 95% ($p < 0.05$). Результаты представлены в виде М(95% ДИ).

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-неврологическая характеристика обследованных

Машинисты магистральных локомотивов (ММЛ) и помощники магистральных локомотивов (ПМЛ) активных жалоб не предъявляли. В определенной степени это связано с престижностью работы машиниста локомотива, достаточно высокой оплатой труда, жестким контролем за состоянием здоровья. Указанные факторы формируют «синдром здорового рабочего», а также вызывают опасения потери профессии, что является поводом к сокрытию жалоб на состояние здоровья, даже если таковые имеются (Максимов С.А., Артамонова Г.В., 2013). При этом ежегодно отстраняется от работы из-за выявляемой патологии от 3% до 5% длительно работающих ММЛ и ПМ, в 60% причиной отстранения является патология сердечно-сосудистой системы (Люлько О.М. и соавт., 2008). Применение в процессе проведения исследования целенаправленного опроса, использование опросников и доверительные беседы позволили выявить жалобы на отклонения в состоянии здоровья, которые представлены в таблице 3.1.1. Жалобы обследованных из групп КС также представлены в указанной таблице.

Проведённый статистический анализ полученных в процессе опроса жалоб свидетельствует, что их количество у ММЛ и ПМ превосходит их число в группах контроля (таблица 3.1). Статистически значимо чаще машинистов и помощников беспокоит головокружение ($\chi^2= 3,96$, $p= 0,047$), неустойчивость при ходьбе ($\chi^2= 3,95$, $p= 0,046$), болезненные ощущения в глазных яблоках во время и после работы ($\chi^2=11,41$, $p<0,001$), повышенная утомляемость, снижение работоспособности ($\chi^2= 8,65$, $p= 0,003$), раздражительность ($\chi^2= 5,78$, $p= 0,016$), тревожность, сниженный фон настроения ($\chi^2= 6,52$, $p= 0,011$), боли, неприятные ощущения в шейном отделе позвоночника ($\chi^2= 8,52$, $p= 0,004$).

Таблица 3.1 – Частота выявленных жалоб в группах ММЛ и ПМ, и в контроле

Жалобы	ММЛ и ПМ (n= 204)	КК (n= 100)
эпизодические головные боли	24 (11,8%)	5 (5%)
шум в ушах	18 (6,7%)	4 (4%)
шум в голове	21 (10,3%)	6 (6%)
эпизодически возникающее головокружение	27 (13,2%)	4 (4%)
неустойчивость при ходьбе	25 (12,3%)	4 (4%)
болезненные ощущения в глазных яблоках во время и после работы	39 (19,1%)	5 (5%)
снижение памяти	8 (3,9%)	3 (3%)
нарушение сна	44 (38,2%)	7 (7%)
повышенная утомляемость, снижение работоспособности	37 (18,1%)	5 (5%)
раздражительность	34 (16,7%)	6 (6%)
тревожность, сниженный фон настроения	44 (38,2%)	9 (9%)
боли, неприятные ощущения в шейном отделе позвоночника	64 (31,4%)	15 (15%)
боли в грудном отделе позвоночника	18 (6,7%)	9 (9%)
боли в поясничном отделе позвоночника	25 (12,3%)	8 (8%)

Следует отметить, что возникновение жалоб в группах ММЛ и ПМ ассоциируется с длительностью воздействия факторов ХПСС (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Сравнение количества выявленных жалоб между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Жалобы	Контроль			ММЛ и ПМ			ММЛ/конт
	гр.1	гр.5	χ^2 (p)	гр.1	гр.5	χ^2 (p)	χ^2 (p) гр.5 – гр.5
эпизодические головные боли	0	3	1,44(0,22)	0	10	9,33 ($<0,001$)	3,50(0,061)
шум в ушах	0	1	0,04(0,83)	0	9	8,07(0,04)	5,82(0,015)
шум в голове	0	1	0,04(0,83)	0	9	8,07(0,04)	5,82(0,015)
эпизодически возникающее головокружение	0	2	0,20(0,65)	0	12	11,97 ($<0,001$)	7,31(0,006)
неустойчивость при ходьбе	0	2	0,20(0,65)	0	12	11,97 ($<0,001$)	7,31(0,006)
болезненные ощущения в глазных яблоках во время и после работы	0	2	0,20(0,65)	0	14	13,92 ($<0,001$)	9,84(0,001)
снижение памяти	0	2	0,20(0,65)	0	6	4,52(0,03)	1,34(0,247)
нарушение сна	0	3	1,44(0,22)	0	21	26,32 ($<0,001$)	17,92 ($<0,001$)
повышенная утомляемость, снижение работоспособности	0	2	0,20(0,65)	0	15	16,28 ($<0,001$)	11,19 ($<0,001$)
раздражительность	0	3	1,44(0,22)	0	12	11,97 ($<0,001$)	5,52(0,018)
тревожность, сниженный фон настроения	1	3	0,87(0,47)	2	20	26,32 ($<0,001$)	17,92($<0,001$)
боли, неприятные ощущения в шейном отделе позвоночника	0	5	2,85(0,09)	1	20	21,04 ($<0,001$)	12,00 ($<0,001$)
боли в грудном отделе позвоночника	0	4	2,50(0,11)	0	7	5,66(0,01)	0,48(0,486)
боли в поясничном отделе позвоночника	0	4	2,50(0,11)	1	10	8,45(0,03)	2,33(0,127)

Если представители гр.1 машинистов и помощников предъявляли минимальное количество жалоб (на боли в поясничном отделе позвоночника (2,6%), на тревожность и сниженный фон настроения (5,1%)), то в гр.5 их количество значительно увеличивается, и в большинстве случаев рост числа жалоб имеет статистическую значимость. В группах контроля ситуация выглядит иначе. В гр.1 КК зафиксирована жалоба на тревожность, сниженный фон настроения у 1 обследованного (5%). Увеличение количества жалоб в контроле к окончанию исследования не носило столь существенного характера, как в гр. 5 ММЛ и ПМ, и не имело статистической значимости. Проведенное сравнение количества жалоб между гр.5 машинистов и помощников и аналогичной группой контроля убедительно свидетельствует, что пребывание в условиях действия ХПСС сопровождается значительным увеличением количества жалоб на состояние здоровья.

Результаты оценки неврологического статуса в группах ММЛ и ПМ, и контроле представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Данные неврологического статуса в группах ММЛ и ПМ, и контроле

Симптомы	Группа КО (n= 204)	Группа КС (n= 100)
1	2	3
разница глазных щелей	6 (2,9%)	3 (3%)
слабость конвергенции глазных яблок	13 (6,4%)	9 (9%)
асимметрия н/г складок	11 (5,4%)	5 (5%)
девиация языка	12 (5,9%)	4 (4%)
симптомы орального автоматизма	36 (17,6%)	6 (6%)
болезненность тригеминальных и окципитальных точек	40 (19,6%)	10 (10%)
повышение сухожильных рефлексов с конечностей	44 (21,6%)	2 (2%)
разница сухожильных рефлексов с конечностей	27 (13,2%)	2 (2%)

Продолжение таблицы 3.3

1	2	3
патологические кистевые и стопные рефлексy	29 (14,2%)	5 (5%)
неустойчивость в позе Ромберга	14 (6,9%)	4 (4%)
неуверенность при выполнении пальценосовой пробы	13 (6,4%)	2 (2%)
положительная проба де Клейна	34 (16,7%)	4 (4%)
напряжение мышц шеи	61 (29,9%)	12 (12%)
напряжение длинных разгибателей спины	16 (7,8%)	6 (6%)
ограничение ротационных и наклонных движений шейного отдела позвоночника	77 (37,7%)	11 (11%)
ограничение подвижности грудного отдела позвоночника	19 (9,3%)	5 (5%)
болезненность межпоперечных и паравертебральных точек шейного отдела позвоночника	78 (38,2%)	15 (15%)

Статистическая обработка полученных результатов свидетельствует, что в группе машинистов и помощников статистически значимо чаще наблюдались следующие симптомы, выявленные при неврологическом осмотре: симптомы орального автоматизма ($\chi^2=6,70$, $p=0,009$), болезненность при пальпации тригеминальных и окципитальных точек ($\chi^2=3,84$, $p=0,050$), повышение сухожильных рефлексов с конечностей ($\chi^2=18,52$, $p<0,001$), разница сухожильных рефлексов с конечностей ($\chi^2=8,56$, $p=0,003$), патологические кистевые и стопные рефлексy ($\chi^2=4,85$, $p=0,027$), положительная проба де Клейна ($\chi^2=8,72$, $p=0,003$), ограничение ротационных и наклонных движений в шейном отделе позвоночника ($\chi^2=22,06$, $p<0,001$), болезненность межпоперечных и паравертебральных точек шейного отдела позвоночника ($\chi^2=9,96$, $p=0,001$).

Представляет интерес время возникновения симптомов неврологического дефицита и нарушения функций сухожильно-мышечного аппарата шейно-грудного отделов позвоночника. С этой целью проведено сравнение выявленных при неврологическом осмотре симптомов в гр.1 ММЛ и ПМ, и контроле (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Сопоставление данных неврологического статуса между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Жалобы	Контроль			ММЛ и ПМ			ММЛ/конт
	гр.1	гр.5	χ^2 (p)	гр.1	гр.5	χ^2 (p)	χ^2 (p) гр.5 – гр.5
1	2	3	4	5	6	7	8
разница глазных щелей	0	2	0,51(0,47)	0	2	0,51(0,47)	0,00(1,000)
слабость конвергенции глазных яблок	1	3	0,26(0,61)	1	5	1,63(0,20)	0,17(0,681)
асимметрия н/г складок	0	3	1,44(0,47)	0	6	4,51(0,03)	0,56(0,454)
девиация языка	0	2	0,51(0,47)	0	7	5,65(0,01)	2,12(0,145)
симптомы орального автоматизма	0	4	2,37(0,12)	0	21	26,07 ($<0,001$)	15,58 ($<0,001$)
болезненность тригеминальных и окципитальных точек	0	5	3,41(0,06)	0	17	19,26 ($<0,001$)	8,01(0,004)
повышение сухожильных рефлексов с конечностей	0	1	0,00(1,00)	0	23	29,84 ($<0,001$)	21,7 ($<0,001$)
разница сухожильных рефлексов с конечностей	0	1	0,00(1,00)	0	17	19,26 ($<0,001$)	16,69 ($<0,001$)
патологические кистевые и стопные рефлексы	0	3	1,44(0,47)	0	18	17,81 ($<0,001$)	13,20 ($<0,001$)
неустойчивость в позе Ромберга	0	2	0,51(0,47)	0	6	4,51(0,03)	1,34(0,247)
неуверенность при выполнении пальценосовой пробы	0	1	0,00(1,00)	0	7	5,65(0,01)	3,47(0,062)
положительная проба де Клейна	0	2	0,51(0,47)	0	18	17,81($<0,001$)	15,58 ($<0,001$)
напряжение мышц шеи	0	5	3,41(0,06)	0	24	31,84 ($<0,001$)	18,38 ($<0,001$)
напряжение длинных разгибателей спины	0	3	1,44(0,47)	0	6	4,51(0,03)	0,56(0,454)

Продолжение таблицы 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8
ограничение ротационных и наклонных движений шейного отдела позвоночника	0	5	3,41(0,06)	1	29	36,77 ($<0,001$)	25,85 ($<0,001$)
ограничение подвижности грудного отдела позвоночника	0	3	1,44(0,47)	0	9	8,04 (0,004)	2,61(0,106)
болезненность межпоперечных и паравертебральных точек шейного отдела позвоночника	0	6	4,50(0,03)	2	23	23,55 ($<0,001$)	14,6 ($<0,001$)

Как видно из таблицы, в гр. 1 машинистов и помощников и в гр.1 контроля неврологический осмотр не выявил симптомов нарушения функций нервной системы и сухожильно-мышечного аппарата, за исключением наличия слабости конвергенции глазных яблок по одному случаю из каждой группы машинистов и помощников, и контроля, а также ограничения ротационных и наклонных движений в шейном отделе позвоночника у 1 (2,6%) обследованного, и двух случаев болезненности межпоперечных и паравертебральных точек шейного отдела позвоночника (5,1%) у ММЛ и ПМ. В гр. 5 машинистов и помощников отмечается значительное увеличение случаев неврологического дефицита и нарушения функции сухожильно-мышечного аппарата шейно-грудного отдела позвоночника, которое носит статистически значимый характер (за исключением разницы глазных щелей и слабости конвергенции глазных яблок). В гр.5 контроля также отмечено увеличение количества изученных симптомов, однако статистически значимо чаще встречалась только болезненность межпоперечных и паравертебральных точек шейного отдела позвоночника ($\chi^2=4,50$, $p=0,033$). Проведенный статистический анализ количества выявленных при объективном

осмотре симптомов неврологического дефицита и симптомов дисфункции сухожильно-мышечного аппарата шейно-грудного отдела позвоночника показал, что в гр.5 ММЛ и ПМ статистически значимо чаще встречались следующие симптомы: орального автоматизма ($\chi^2=4,51$, $p=0,033$), болезненности тригеминальных и окципитальных точек ($\chi^2=8,01$, $p=0,004$), повышения сухожильных рефлексов ($\chi^2=21,70$, $p<0,001$) и разница сухожильных рефлексов ($\chi^2=16,69$, $p<0,001$), патологические кистевые и стопные знаки ($\chi^2=13,20$, $p<0,001$), положительная проба де Клейна ($\chi^2=15,5$, $p<0,001$), напряжение мышц шеи ($\chi^2=18,38$, $p<0,001$), ограничение ротационных и наклонных движений в шейном отделе позвоночника ($\chi^2=25,85$, $p<0,001$), болезненность межпоперечных и паравертебральных точек шейного отдела позвоночника ($\chi^2=14,60$, $p<0,001$).

Таким образом, представленные данные позволяют утверждать, что длительное пребывание в условиях действия ХС сопровождается статистически значимым увеличением случаев нарушения функции нервной системы, что проявляется увеличением симптомов неврологического дефицита, а также нарушением функции сухожильно-мышечного аппарата шейного отдела позвоночника. Необходимо подчеркнуть, что обнаруженные симптомы выявлены при стандартном неврологическом осмотре машинистов и помощников, и представителей контрольных групп.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ СТРЕССОРНОЙ СИСТЕМЫ НА ХРОНИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СТРЕССОРОВ

Реакция стрессорной системы (СС) на действие стрессоров имеет своей целью обеспечить постоянство сложного внутреннего баланса – гомеостаза организма (Chrousos G.P., 2009). Указанная реакция осуществляется посредством сложных центральных и периферических нейроэндокринных реакций (Томова Т.А. и др., 2014; Charmandari E. et al., 2005; Chrousos G.P., 2009), в основе которых лежит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и голубого пятна (симпато-адреналовой системы (САС)) (Benarroch EE., 2017). Нейроэндокринные гормоны играют решающую роль в реализации реакции на действие стрессоров (Carrasco G.A. and Van de Kar L.D., 2003) и служат показателем активности СС (Kovács K.J., 2013).

4.1 Состояние обмена кортикотропин релизинг гормона в условиях действия факторов хронического психосоциального стресса

Кортикотропин-релизинг гормон (КТРГ) является основным нейромодулятором, который запускает гуморальные и поведенческие реакции организма при действии стрессоров (Inda C. et al., 2017). Содержание в крови КТРГ определяли у всех участников исследования в ОИ и КК, что позволило получить объективную картину уровней указанного гормона.

В группах КК содержание КТРГ составило 0,898 нг/мл (0,822-0,978). Значения в группах имели достаточно стабильные показатели на протяжении всего исследования (таблица 4.1.1). Соответственно, между группами контроля не получены различия в величинах КТРГ, которые бы носили статистически значимый характер (таблица 4.1.2).

Концентрация КТРГ в группах ОИ составила 1,024 нг/мл (0,650-1,595), что на 14% было выше значений в контроле со статистически значимой разницей

$p = 0,0466$. В целом наблюдали тенденцию к постепенному снижению уровней КТРГ в процессе наблюдения у машинистов и помощников. Максимальные уровни гормона выявлены в гр.1, минимальные в гр.5, разница составила 85,4%(таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.1 – Содержание КТРГ в группах контроля (нг/мл)

Группы	N	Me	M	ДИ +95,00%	ДИ -95,00%	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00
Гр.1	20	0,859	0,869	0,931	0,808	0,73	1,06
Гр.2	20	0,859	0,882	0,931	0,832	0,79	0,99
Гр.3	20	0,870	0,913	0,969	0,856	0,76	1,05
Гр.4	20	0,904	0,913	0,957	0,869	0,80	1,06
Гр.5	20	0,910	0,921	0,970	0,873	0,77	1,05

Таблица 4.1.2 – Сравнение содержания КТРГ между группами контроля

Группы	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.4
Гр.1	-	-	-	-
Гр.2	0,654	-	-	-
Гр.3	0,247	0,232	-	-
Гр.4	0,263	0,331	0,970	-
Гр.5	0,145	0,204	0,851	0,681

Сравнение уровней КТРГ между группами машинистов и помощников (таблица 4.1.4) выявило статистически значимые различия между гр.1 и гр.5 ($p = 0,0076$), гр.2 и гр.4 ($p = 0,00548$), а так же между гр.2 и гр.5 ($p = 0,00137$) (таблица 4.1.4).

Таблица 4.1.3 – Содержание КТРГ в группах ММЛ и ПМ (нг/мл)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	1,216	1,325	0,43	2,39	1,04	1,61
Гр.2	39	1,300	1,303	0,74	1,99	1,15	1,46
Гр.3	30	1,059	1,119	0,17	1,99	0,86	1,38
Гр.4	29	0,895	0,967	0,28	1,84	0,78	1,16
Гр.5	30	0,656	0,848	0,42	1,61	0,67	1,02

Таблица 4.1.4 – Сравнение содержания КТРГ между группами ММЛ и ПМ

Группы	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.4
Гр.1	-	-	-	-
Гр.2	0,6283	-	-	-
Гр.3	0,4772	0,1062	-	-
Гр.4	0,1025	0,0054**	0,3469	-
Гр.5	0,0076**	0,0014**	0,1305	0,2843

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Полученные результаты свидетельствуют о зависимости секреции КТРГ от длительности действия факторов ХПЭС. Так, в гр.1 и гр.2 ММЛ и ПМ уровни КТРГ были выше значений в аналогичных группах контроля на 41,6% и 52,9% соответственно, что имело статистическую значимость (рисунок 4.1). Начиная с гр.3 наблюдалась тенденция к постепенному снижению уровней КТРГ у ММЛ и ПМ, которое в гр.5 КК достигло статистической значимости ($p=0,0216$). Снижение секреции КТРГ нейронами ПВЯ обусловлено, вероятно, механизмами обратной связи за счет наличия на указанных нейронах рецепторов к ГКГ

(Evanson N.K. et al., 2010), либо постепенной адаптацией к хроническому действию стрессоров с изменением параметров реагирования.

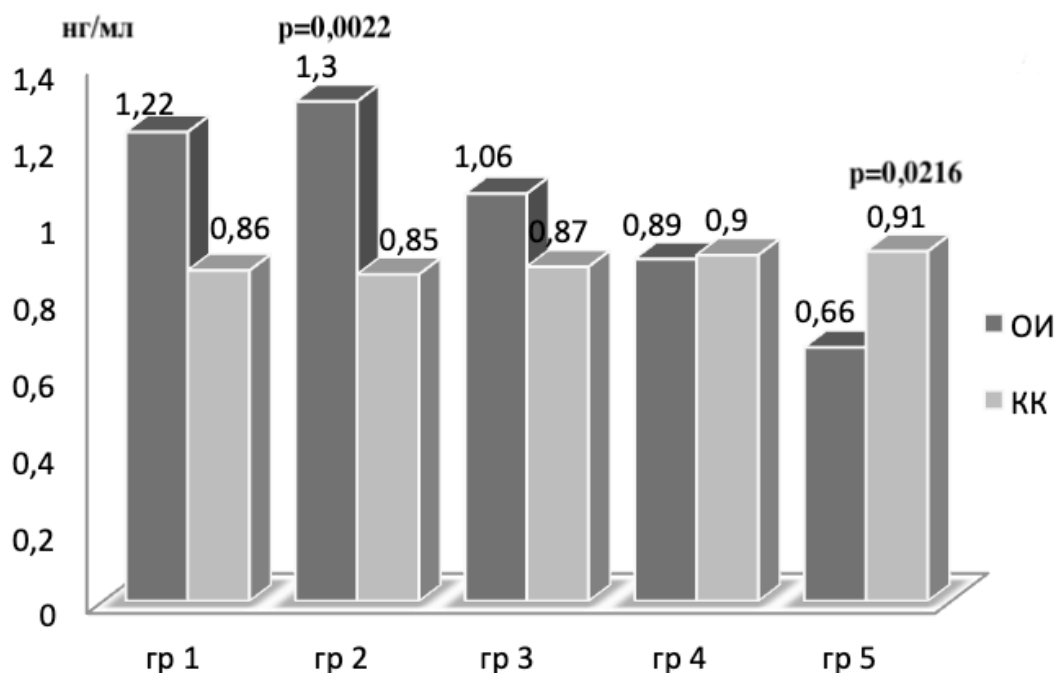


Рисунок 4.1.1 – Сравнение содержания КТРГ в группах ММЛ и ПМ, и контроле

4.2 Изучение содержания вазопрессин-аргинина в условиях действия хронического психосоциального стресса

Аргинин-вазопрессин (АВП) или антидиуретический гормон, наряду с КТРГ, является нейромедиатором, который участвует в запуске стрессорных механизмов при действии значимых стрессорных стимулов. АВП секретируется нейронами ПВЯ, способствует усилению реакции на стресс и дополняет действие КТРГ (Bankir L. et al., 2017), направленное на высвобождение АКТГ. Но его эффектов недостаточно для самостоятельного стимулирования высвобождения АКТГ (Aguilera G. et al., 2000). Следует указать, что уровни АВП в сыворотке крови у человека весьма переменны.

Содержание АВП в группах ММЛ и ПМ составило 2,68 пг/мл (0,24-52,41), что было на 17,5% ниже значений в контроле (3,15 пг/мл (2,95-3,40), но не имело статистической значимости ($p>0,05$). Следует отметить, что в группах ОИ уровни АВП значительно варьировали, в том числе это связано с достаточно большим разбросом значений, что усложняло статистическую обработку данных (рисунок 4.2.1).

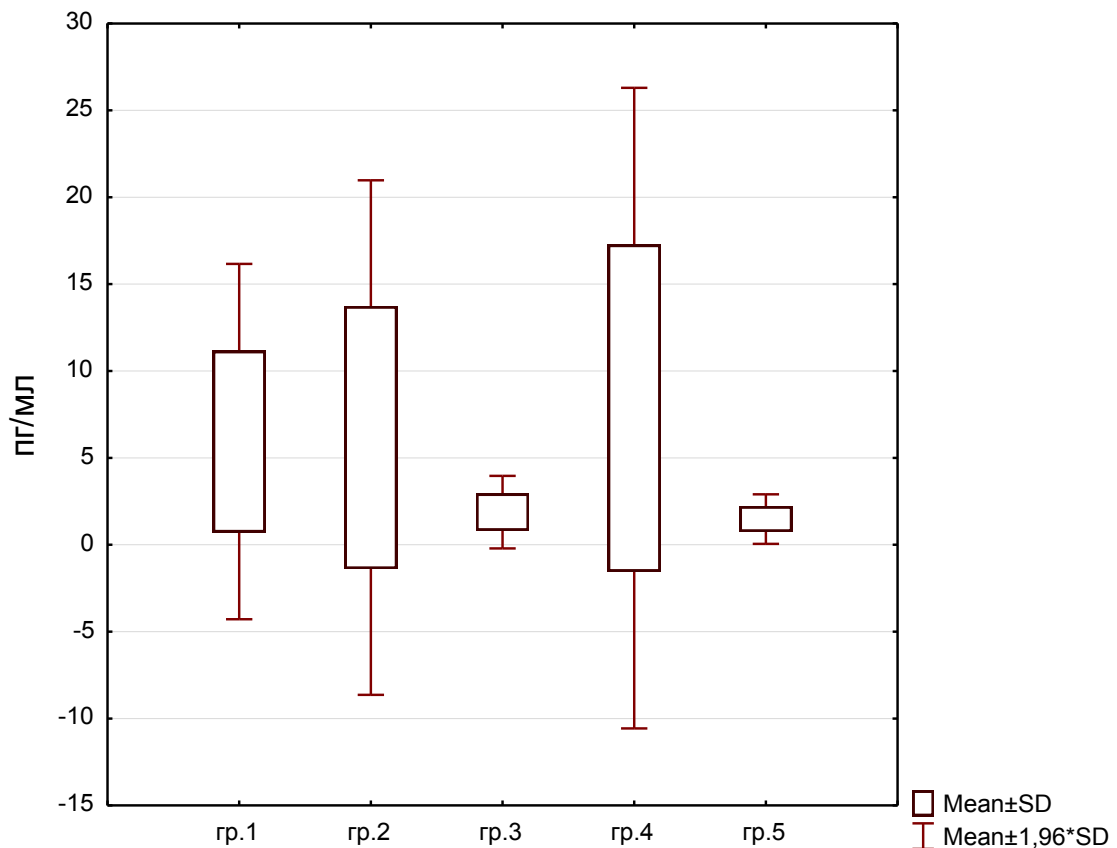


Рисунок 4.2.1 – Разброс значений АВП в группах ММЛ и ПМ

Показатели АВП в группах ОИ имели максимальные значения в гр.1, гр.2 и гр.4., минимальные значения наблюдали в гр.3 и гр.5 (таблица 4.2.1). Содержание АВП в гр.1 было выше показателей в гр.3 и гр.5 в 2,7 и 3,7 раза соответственно ($p=0,0004$ и $p=0,0005$). Концентрация нейропептида в гр.2 также превышала значения в гр.3 и гр.5 в 3,3 и 4,5 раза соответственно ($p<0,001$ и $p<0,001$). Уровни АВП в гр.4 значительно превосходили показатели в гр.3 и гр.5: в 3,4 и 4,6 раза

соответственно ($p < 0,001$ и $p = < 0,001$). Существенная разница между содержанием АВП в группах ММЛ и ПМ подтверждалась и высокой степенью статистической значимости (таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.1 – Содержание АВП в группах ММЛ и ПМ (пг/мл)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
гр.1	30	4,791	5,937	0,89	14,67	3,989	7,885
гр.2	39	5,754	6,171	1,01	8,63	3,722	8,621
гр.3	30	1,732	1,879	0,72	3,48	1,481	2,276
гр.4	28	5,943	6,156	0,79	11,24	4,509	7,803
гр.5	30	1,282	1,480	0,78	2,47	1,208	1,752

Таблица 4.2.2 – Сравнение содержания АВП между группами ММЛ и ПМ

Группы	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.4
Гр.1	-	-	-	-
Гр.2	0,530441	-	-	-
Гр.3	0,0004***	0,0000***	-	-
Гр.4	0,4822	0,284463	0,0001***	-
Гр.5	0,0005***	0,0000***	0,0719	0,0000***

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Содержание АВП в группах КК было достаточно стабильным, существенного разброса показателей не наблюдалось (таблица 4.2.3). Средние значения концентрации АВП были близки к значениям медианы, что свидетельствовало о распределении признака близкого к нормальному.

Таблица 4.2.3 – Содержание АВП в группах контроля (пг/мл)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
гр. 1	20	3,099	3,196	2,80	3,73	3,371	3,021
гр. 2	20	3,185	3,229	2,68	3,68	3,418	3,040
гр. 3	20	3,089	3,178	2,87	3,56	3,322	3,034
гр. 4	20	3,174	3,171	2,65	3,67	3,360	2,983
гр. 5	20	3,231	3,147	2,72	3,49	3,303	2,991

Сравнение полученных в процессе исследования значений нейрого르몬а между группами контроля не выявило статистически значимых различий (таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4 – Сравнение содержания АВП между группами контроля

Группы	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.4
Гр.1	-	-	-	-
Гр.2	0,5755	-	-	-
Гр.3	0,9405	0,5503	-	-
Гр.4	0,6542	0,8813	1,0000	-
Гр.5	0,7938	0,6012	0,6542	0,6813

При сравнении показателей АВП между группами ОИ и КК (рисунок 4.2.1) в гр.1 и гр.2 ММЛ и ПМ его значения превышали показатели в аналогичных группах контроля на 55% и 80,3% соответственно, что можно связать с активной реакцией гипоталамуса на действие стрессоров. В гр.3 машинистов и помощников наблюдается значительное падение его концентрации, возможно, связанное со второй волной роста секреции АКТГ (рисунок 4.2.1) и включением механизмов

обратной связи при продукции глюкокортикоидных гормонов (ГКГ). В гр.4 вновь отмечается существенный рост АВП (на 87,4% в сравнении с гр.4 КК, $p=0,018$) с последующим его снижением в гр.5 ММЛ и ПМ (в 2,5 раза в сравнении с гр.5 контроля, $p<0,001$), с нашей точки зрения, за счет нарушения механизмов обратной связи и другими, помимо стрессорного, механизмами стимуляции образования КТРГ и АВП в ПВЯ при действии ХПЭС (Gray M. et al., 2010; Herman J.P. et al., 2016).

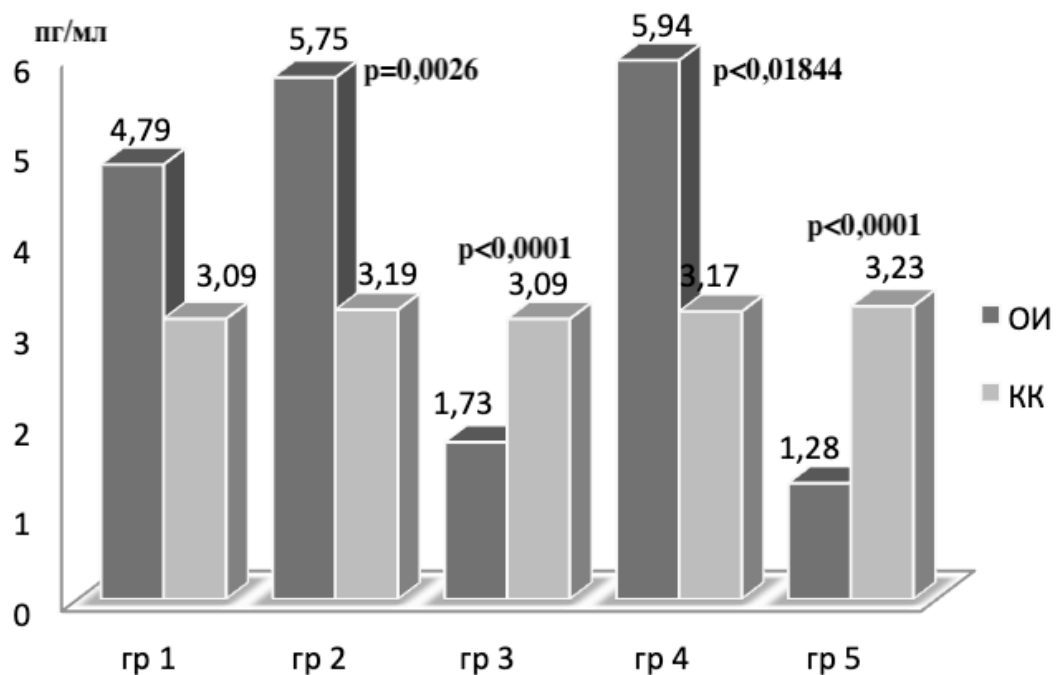


Рисунок 4.2.1 – Сравнение содержание АВП в группах ММЛ и ПМ, и контроле

4.3 Изучение обмена адренокортикотропного гормона в условиях действия хронического психосоциального стресса

Содержание АКТГ в группах КС составило 27,19 пг/мл (14,67-37,63). Уровни гормона в группах имели достаточно стабильные показатели (таблица 4.3.1) с незначительной тенденцией к увеличению значений в старших возрастных

группах (гр.4 и гр.5). Однако, при статистической обработке результатов исследования значимых различий между группами контроля не обнаружили.

Таблица 4.3.1. – Содержание АКТГ в группах контроля (пг/мл)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00 %
Гр.1	20	27,870	26,619	15,67	36,78	22,538	30,699
Гр.2	20	27,341	26,439	11,25	36,87	22,167	30,712
Гр.3	20	24,591	26,375	17,22	35,57	22,034	30,716
Гр.4	20	31,504	29,329	15,28	41,33	24,914	33,744
Гр.5	20	27,917	27,389	13,22	36,78	23,649	31,129

Содержание АКТГ в группах ОИ составило 32,69 пг/мл (11,74-103,69), что на 20,2% больше показателей в контроле со статистической значимостью $p=0,0122$. У ММЛ и ПМ уровни АКТГ в группах динамически изменялись (таблица 4.3.2). Так, в гр.1, которая соответствует начальному периоду действия стрессоров, содержание АКТГ превышало его концентрацию в гр.2 в 2,4 раза. Несмотря на то, что указанная разница не носила статистически значимого характера (таблица 4.3.3), сам факт существенного роста уровней АКТГ в группе свидетельствует об активации центральных стрессорных систем (СС) в ответ на активное образование КТРГ и АВП (см. параграф 1 и 2). Об этом свидетельствует и статистически значимая разница в содержании АКТГ между гр.1 ММЛ и ПМ и гр.1 контроля с $p=0,0337$ (рисунок 4.3.1).

Отсутствие статистической значимости между гр.1 и гр.2 машинистов и помощников объясняется наличием выпадающих значений в гр.1. Исключение одного выпадающего признака из гр.1 приводит к появлению статистически значимого различия между указанными группам с $p=0,033$ (табл. 4.3.3).

Таблица 4.3.2 – Содержание АКТГ в группах ММЛ и ПМ (пг/мл)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	41,07	56,15	17,26	106,74	38,34	73,97
Гр.2	39	17,09	25,27	7,18	44,62	17,42	33,13
Гр.3	30	49,88	58,39	16,54	101,04	37,56	79,23
Гр.4	29	40,40	60,61	15,47	127,43	37,76	83,45
Гр.5	30	42,11	73,70	16,98	126,53	32,57	114,83

Таблица 4.3.3 – Сравнение содержания АКТГ между группами ММЛ и ПМ

Группы	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.4
Гр.1	-	-	-	-
Гр.2	0,0656	-	-	-
Гр.3	0,3493	0,0049**	-	-
Гр.4	0,6266	0,1505	0,4822	-
Гр.5	0,4048	0,0687	0,5577	0,8372

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Из таблицы 4.3.3 видно, что в группе в гр.2 машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов магистральных локомотивов наблюдается значительное снижение продукции АКТГ, концентрация которого близка к значениям в аналогичной группе контроля, что свидетельствует о включении ингибирования секреции АКТГ за счет механизмов обратной связи (Herman J.P. et al., 2012).

В группе3 ММЛ и ПМ вновь отмечается существенный рост уровней АКТГ, в 2 раза превышающий показатели в группе контроля ($p = 0,018$), как

свидетельство повторной активации ГГНС. Высокие показатели высвобождения АКТГ сохранились в гр.4 и гр.5 ОИ, которые были выше значений в группах контроля на 28,3% и 50,8% соответственно ($p=0,039$ и $p=0,030$) (рисунок 4.3.1).

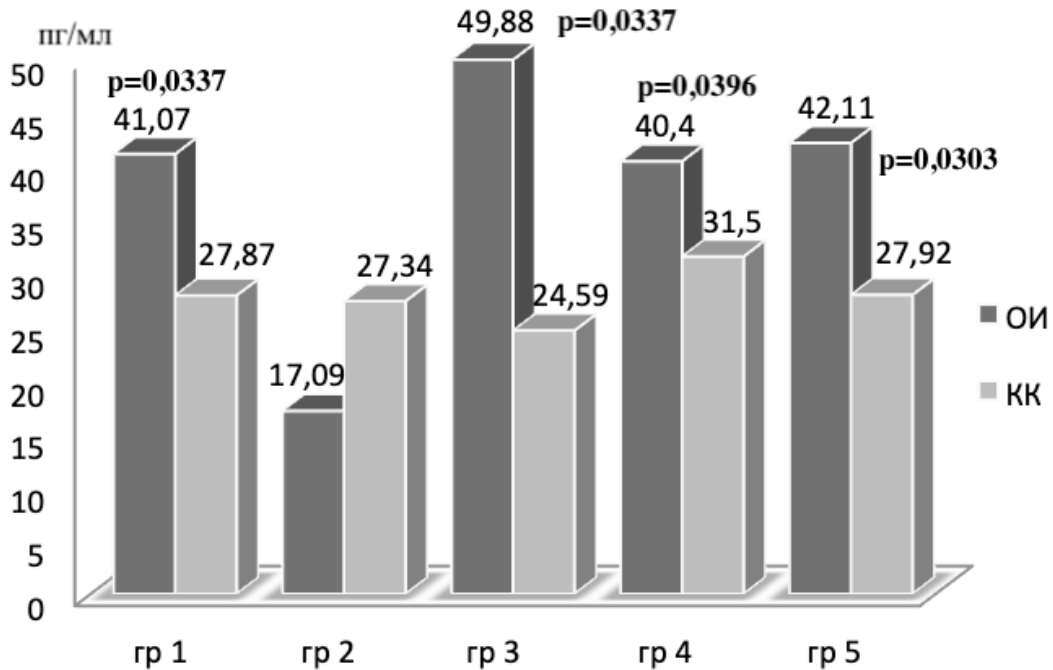


Рисунок 4.3.1 – Сравнение содержания АКТГ между группами ММЛ и ПМ, и контролем

4.4 Влияние факторов хронического психосоциального стресса на продукцию кортикостерона и кортизола

Кортикостерон (Кс) представляет периферическое звено СС, является продуктом коры надпочечников и его секреция находится в зависимости от активности ГГНС. Содержание Кс в контроле составило 14,41 нмоль/л (9,56-18,58). В группах КК получены достаточно близкие значения показателей концентрации гормона (таблица 4.4.1) с небольшой тенденцией роста в старших возрастных группах. При сравнении результатов исследования статистически значимых различий между группами КК не обнаружено, что свидетельствует об определенной стабильности продукции Кс в течение жизни человека.

Таблица 4.4.1 – Содержание Кс в группах контроля (нмоль/л)

Группы	N	Ме	М	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	13,176	13,379	9,01	18,45	11,714	15,043
Гр.2	20	14,379	15,491	9,24	21,69	12,662	18,321
Гр.3	20	13,026	14,142	10,61	17,93	12,635	15,649
Гр.4	20	14,937	14,604	11,13	18,47	13,384	15,824
Гр.5	20	14,857	14,417	8,25	19,92	12,465	16,369

Концентрация Кс у ММЛ и ПМ составила 16,56 нмоль/л (8,48-29,93), что на 17,2% больше в сравнении с КК со статистически значимой разницей $p < 0,001$. Уровни Кс в группах ОИ имели существенные различия. Максимальные уровни гормона обнаружены в гр.5, минимальные значения – в гр.2 с разницей между ними в 1,4 раза ($p=0,0104$). Получены также статистически значимые различия между гр.2 и гр.3, гр.2 и гр.4 (таблица 4.4.2).

При сравнение уровней Кс между группами ММЛ и ПМ и контролем получены статистически значимые различия в содержании гормона уже между первыми группами: концентрация Кс в гр.1 машинистов и помощников была выше значений в аналогичной группе КК на 36,7% ($p=0,041$) (рисунок 4.4.1). Однако в гр.2 ММЛ и ПМ наблюдали снижение значений КС до уровней, близких к показателям в гр.2 контроля ($p= 0,264$), что может быть объяснено включением механизмов отрицательной обратной связи, которые направлены на снижение продукции Кс. Начиная с гр.3 ОИ, вновь наблюдали рост образования Кс в группах машинистов и помощников, с нашей точки зрения, как следствие продолжающегося действия факторов ХПЭС. В гр.3 машинистов и помощников значения Кс были выше значений в гр.3 контроля на 37,9% ($p=0,032$). Тенденция продолжилась до окончания исследования: в гр.4 ММЛ и

ПМ концентрация Кс была выше содержания в гр.4 КК на 32,3% ($p=0,056$), между гр.5 ОИ и КК разница составила 38,3% ($p=0,008$).

Таблица 4.4.2 – Содержание Кс в группах ММЛ и ПМ (нмоль/л)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	18,019	17,039	7,65	26,92	14,466	19,613
Гр.2	39	13,671	14,841	8,63	23,44	12,884	16,796
Гр.3	30	17,967	18,422	10,26	29,18	15,747	21,097
Гр.4	29	19,757	20,752	7,70	35,52	17,019	24,485
Гр.5	30	20,542	21,261	8,70	35,53	17,050	25,473

Таблица 4.4.3 – Сравнение содержания Кс между группами ММЛ и ПМ

Группы	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.4
Гр.1	-	-	-	-
Гр.2	0,1020	-	-	-
Гр.3	0,2210	0,0267*	-	-
Гр.4	0,0744	0,0048**	0,3581	-
Гр.5	0,1650	0,0105*	0,2895	0,8372

Примечание: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$

Как и Кс, кортизол (Кр) – представитель периферического звена СС, и у человека является основным глюкокортикоидным гормоном (ГКГ). Содержание Кр в сыворотке крови в контроле составило 356,19 нмоль/л (273,39-428,82).

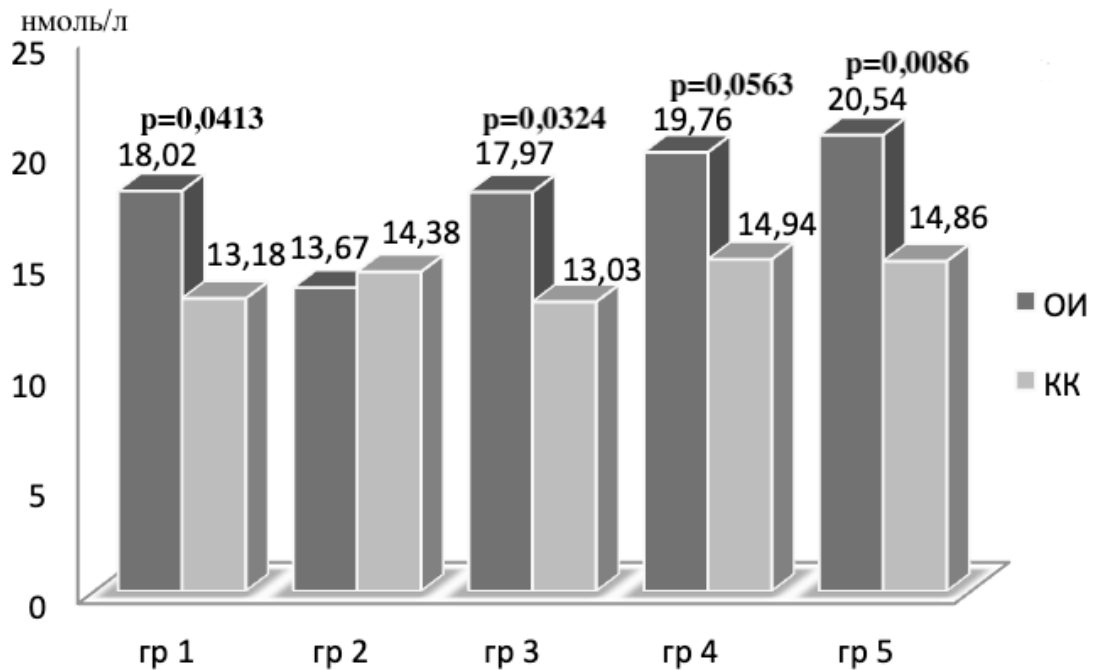


Рисунок 4.4.1 – Сравнение содержания Кс между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Значения уровней Кр в группах КК существенно не отличались между собой, что является признаком стабильной его продукции при отсутствии действия стрессоров (таблица 4.4.4). Статистически значимых различий в содержании гормона между группами не получено.

Таблица 4.4.4 – Содержание Кр в группах контроля (нмоль/л)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	335,57	343,03	252,45	429,32	313,22	372,84
Гр.2	20	352,13	362,35	287,71	466,82	328,99	395,72
Гр.3	20	395,27	363,07	269,12	428,82	327,39	398,76
Гр.4	20	335,43	334,68	241,75	410,42	304,03	365,33
Гр.5	20	358,63	357,50	303,66	412,21	336,92	378,09

Содержание Кр в сыворотке крови у ММЛ и ПМ составило 418,09 нмоль/л (209,18-631,34), что на 17,4% выше значений у КК со статистически значимой разницей $p < 0,001$. Концентрация Кр в указанных группах имела существенные различия (таблица 4.4.5). Минимальные значения были в гр.2, максимальные в гр.4 с разницей между ними в 1,5 раза ($p=0,0060$). Статистически значимые различия наблюдали и между гр.2 и гр.4, гр.2 и гр.5 ($p=0,0029$ и $p=0,0387$ соответственно) (таблица 4.4.6).

Таблица 4.4.5 – Содержание Кр в группах ММЛ и ПМ (нмоль/л)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	27	457,52	472,47	216,55	724,18	392,67	552,875
Гр.2	39	360,710	355,381	180,92	529,97	315,501	395,259
Гр.3	30	422,823	435,280	324,98	588,59	400,374	470,185
Гр.4	29	522,124	476,253	185,22	754,89	395,214	557,292
Гр.5	30	444,48	471,49	271,49	666,87	404,092	538,889

Таблица 4.4.6 – Сравнение содержания Кр между группами ММЛ и ПМ

Группы	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.4
Гр.1	-	-	-	-
Гр.2	0,0614	-	-	-
Гр.3	0,8882	0,0060**	-	-
Гр.4	0,2645	0,0029**	0,3695	-
Гр.5	0,8204	0,0387*	0,8130	0,3147

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

При сравнении содержания Кр у машинистов и помощников с группами контроля (рисунок 4.4.2), уже в гр.1 ММЛ и ПМ концентрация гормона была выше значений в контроле на 36,3% ($p=0,0398$).

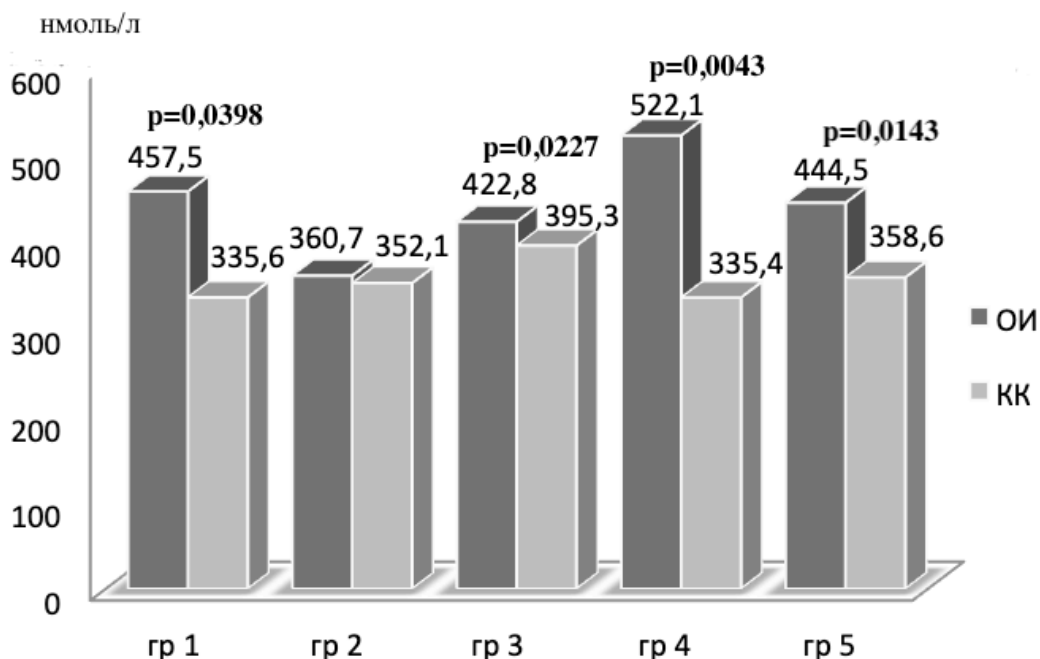


Рисунок 4.4.2 – Сравнение содержания Кр между группами ММЛ и ПМ, и контролем

В гр.2 ОИ наблюдали снижение уровней Кр до значений, близких к контрольным ($p=0,264$), что, как и в случае с Кс, с нашей точки зрения является следствием срабатывания механизмов отрицательной обратной связи. Продолжающееся действие факторов ХПСС привело к повторной активации образования Кр на фоне высоких уровней КРГ и АВП (параграф 1 и 2), которое наблюдали в гр.3 ($p=0,023$) и которое продолжилось до окончания исследования в гр.4 и гр.5 машинистов и помощников ($p=0,004$ и $p=0,014$ соответственно).

4.5 Влияние факторов хронического психосоциального напряжения на обмен норадреналина

Симпато-адреналовая система (САС) является важнейшим компонентом, обеспечивающим немедленную реакцию СС, направленную на поддержание и сохранение гомеостаза организма (Winklewski P.J. et al., 2017).

Норадреналин (НА) синтезируется нейронами Locus coeruleus (LC), важнейшего звена центральной СС. Активация LC осуществляется, в основном, за счет сигналов, поступающих из ПВЯ (Ulrich-Lai Y и Mand Herman J.P., 2009).

Концентрация НА у ММЛ и ПМ составила 85,27 пг/мл (33,36-117,74). Содержание гормона в группах было достаточно вариативным: минимальные значения НА наблюдали в гр.4, максимальные в гр.5 с разницей в 1,9 раза (таблица 4.5.1).

Таблица 4.5.1 – Содержание НА в группах ММЛ и ПМ (пг/мл)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	87,36	99,39	31,64	175,48	79,15	119,65
Гр.2	39	72,48	79,23	39,12	130,81	68,16	90,30
Гр.3	30	88,64	99,94	38,42	173,57	80,61	119,27
Гр.4	29	57,99	103,21	18,15	230,20	65,72	140,72
Гр.5	30	105,16	114,15	37,44	205,37	87,39	140,93

Размах значений признака в группах был достаточно выраженный, особенно в гр.4, что отразилось на результатах статистического анализа, статистически значимая разница зафиксирована только между гр.2 и гр.5 машинистов и помощников ($p=0,0449$).

Концентрация НА в группах КК была на уровне 113,32 пг/мл (76,13-148,32). Содержание гормона в группах не отличалось существенной разницей: минимальные значения были в гр.3, максимальные в гр.5 с разницей между ними 13,1% (таблица 4.5.2).

Таблица 4.5.2 – Содержание НА в группах контроля (пг/мл)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	116,92	121,89	88,83	158,97	109,79	133,96
Гр.2	20	112,22	112,94	73,92	147,83	100,41	125,47
Гр.3	20	105,11	107,64	81,85	133,47	95,69	119,58
Гр.4	20	107,39	112,41	69,94	148,32	96,98	127,84
Гр.5	20	118,92	110,61	68,61	134,69	98,69	122,52

Разброс значений в группах, как и у ММЛ и ПМ, был достаточно большим. Статистически значимых различий в содержании НА между группами КК не было.

При сравнении уровней НА между ММЛ, ПМ и контролем - содержание его у машинистов и помощников было на 32,9% меньше, чем у КК с $p < 0,001$. С нашей точки зрения, низкие уровни НА связаны с обследованием машинистов и помощников в период отсутствия действия производственных стрессоров, и как следствие этого, с недостаточной активацией ПВЯ нейронов LC, а также преобладанием тормозных влияний из префронтальной коры.

При сравнении значений НА между группами ММЛ и ПМ максимальная разница наблюдалась между гр.1 и гр.2 (33,2% и 54,8% соответственно), которая носила статистически значимый характер ($p = 0,055$ и $p < 0,001$). Близкими к статистически значимой разнице находились показатели между четвертыми группами (82,5%, $p = 0,0641$). В остальных группах разница в значениях была менее существенной (рисунок 4.5.1).

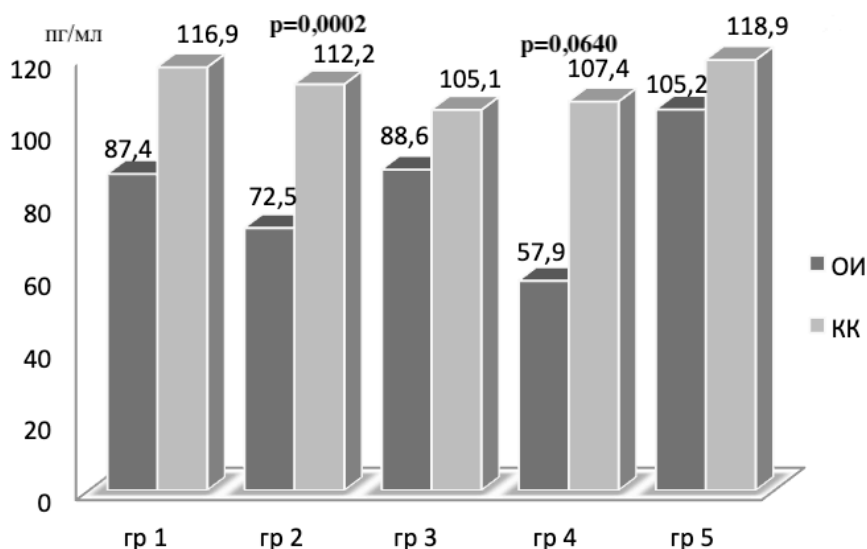


Рис. 4.5.1 – Сравнение содержания НА между группами ММЛ и ПМ, и контролем

4.6 Влияние факторов хронического психосоциального стресса на секрецию адреналина

Адреналин (А) - представитель периферического звена стресс-реализующей системы, основные точки приложения которого расположены за пределами ЦНС. А – нейротрансмитер, быстро высвобождающийся из мозгового слоя надпочечников в ответ на стресс, который опосредует краткосрочные ответы на действие стрессоров, определяя поведенческие и физиологические изменения, способствующие противостоянию стрессовым стимулам (Wong et al., 2008, 2010).

Содержание А в группах КК составило 40,65 пг/мл (31,29-52,25). Наибольший уровень А зарегистрирован в гр.1 (таблица 4.6.1), самый низкий в гр.4 с разницей в 23,5%, что имело статистическую значимость с $p=0,0438$. В целом, наблюдается динамика постепенного снижения уровней А с возрастом обследованных.

Таблица 4.6.1 – Содержание А в группах контроля (пг/мл)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	43,45	44,03	34,62	53,89	40,91	47,14
Гр.2	20	39,66	41,85	33,40	58,73	37,42	46,28
Гр.3	20	40,04	39,69	22,23	55,19	34,14	45,25
Гр.4	20	38,17	37,98	22,43	49,80	33,66	42,32
Гр.5	20	41,49	41,79	31,89	53,69	38,02	45,55

Концентрация А в группах ММЛ и ПМ составила 26,08 пг/мл (13,19-43,67), что было на 55,9% ниже его содержания у КК $\text{ср} = 0,0001$. Как и в случае с НА (параграф 4.5), с нашей точки зрения, сниженные уровни А у машинистов и помощников связаны с их обследованием в период отдыха, что предполагает снижение интенсивности действия производственных стрессоров и соответственно уменьшает интенсивность центральных стимулов, активирующих секрецию А периферическими структурами СС. Подтверждением является экспериментальное исследование Т. Hayashi et al (2014), который обнаружил снижение базовой секреции катехоламинов у мышей при длительном действии стрессоров.

Существенной разницы в концентрации А в группах ММЛ и ПМ не наблюдали (таблица 4.6.2). Минимальное содержание гормона отмечалось в гр.1, максимальное в гр.5 с разницей в 64%. Статистически значимые различия в уровнях А получены между гр.1 и гр.2 ($p=0,0368$), а также гр.1 и гр.5 ($p=0,0057$), что свидетельствует о постепенном повышении продукции нейропептида с возрастом обследованных.

Таблица 4.6.2 – Содержание А в группах ММЛ и ПМ (пг/мл)

Группы	N	Ме	М	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	22,64	18,71	23,06	26,57	11,82	33,49
Гр.2	39	28,69	25,34	26,74	32,05	15,50	42,07
Гр.3	30	27,26	22,78	27,06	31,74	12,85	43,90
Гр.4	29	23,96	20,02	26,15	27,91	9,292	38,77
Гр.5	30	37,14	26,99	33,05	47,29	13,41	68,62

При сравнении концентраций А между группами ММЛ и ПМ, и контролем статистически значимая разница получена между группами 1-4 с $p < 0,001$, между гр.5 ОИ и гр.5 КК с $p = 0,029$ (рисунок 4.6.1).

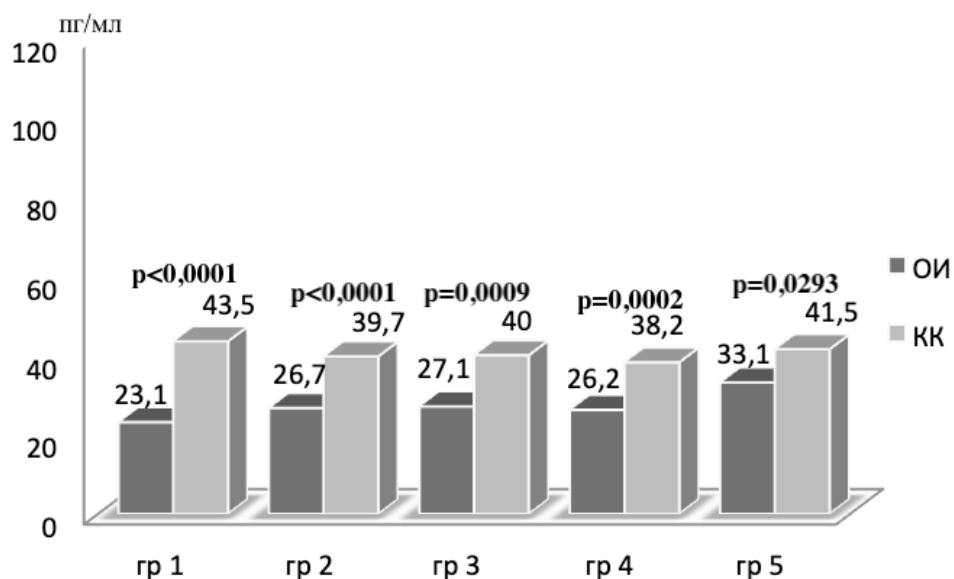


Рисунок 4.6.1 – Сравнение содержания А между группами ММЛ и ПМ, контролем

4.7 Изучение содержания эндорфина бета при действии хронического психосоциального стресса

Многочисленные исследования и обзоры свидетельствуют о роли эндогенной опиоидной системы в регулировании и модуляции ГГНС, вегетативной нервной системы при действии стрессоров различной модальности (Valentino R.J. and Bockstaele E.V., 2008). Стрессовое выделение эндорфина (Эф) связано с увеличением секреции КТРГ (Charmandarie T.C. et al., 2005) и способно ослаблять стрессовые реакции через ингибирование КТРГ посредством отрицательной обратной связи (Nakagawasai O. et al., 1999).

Содержание Эф в группах КК составило 4,07 пг/мл (3,30-4,90). Уровни гормона в группах контроля существенно не отличались между собой. Самые низкие значения зафиксированы в гр. 2, высокие, относительно других групп, в гр.4 и гр.5 с разницей в 4,8% (таблица 4.7.1). Различия, близкие к статистически значимым, получены между гр.2 и гр.5 ($p=0,0551$).

Таблица 4.7.1 – Содержание Эф в группах контроля (пг/мл)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	3,99	4,05	3,35	4,98	3,75	4,36
Гр.2	20	3,97	3,82	2,85	4,67	3,51	4,12
Гр.3	20	4,11	4,11	3,37	4,79	3,87	4,34
Гр.4	20	4,16	4,04	3,14	4,81	3,74	4,35
Гр.5	20	4,16	4,24	3,55	5,17	3,97	4,51

Содержание Эф у ММЛ и ПМ было на уровне 4,68 пг/мл (2,01-8,67) и превышало значения в контроле на 15% с $p=0,009$. Минимальные концентрации Эф наблюдали в гр.2, максимальные в гр.6 с разницей в 1,8 раза (таблица 4.7.2).

Таблица 4.7.2 – Содержание Эф в группах ММЛ и ПМ (пг/мл)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	3,75	3,85	1,08	5,94	3,07	4,63
Гр.2	38	3,46	3,57	1,23	5,77	2,97	4,17
Гр.3	30	5,42	5,79	2,50	9,63	4,79	6,79
Гр.4	30	5,64	5,76	2,23	9,85	4,72	6,79
Гр.5	30	6,34	6,27	3,39	9,07	5,38	7,15

Прослеживается тенденция к постепенному увеличению уровней Эф в связи с длительностью действия факторов ХПЭС, что подтверждается статистически значимыми различиями между группами машинистов и помощников (таблица 4.7.3).

Таблица 4.7.3 – Сравнение содержания Эф между группами ММЛ и ПМ

Группы	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.4
Гр.1	-	-	-	-
Гр.2	0,3389	-	-	-
Гр.3	0,0108	0,0022	-	-
Гр.4	0,0228	0,0018	0,9754	-
Гр.5	0,0013	0,0007	0,3389	0,3820

При сравнении концентраций Эф между группами машинистов и помощников, и контролем получены следующие результаты: в гр.1 и гр.2 концентрация гормона у ММЛ и ПМ была близка к значениям в аналогичных группах контроля и не имела статистической значимости ($p=0,562$ и $p=0,418$ соответственно) (рисунок 4.7.1). В гр.3 ОИ секреция Эф превышала показатели в

гр.3 контроля на 31,9% с $p=0,626$. В гр.4 и гр.5 ОИ продолжился рост содержания Эф в крови, который превысил значения в группах КК на 35,6% ($p=0,004$) и 52,8% ($p=0,002$) соответственно.

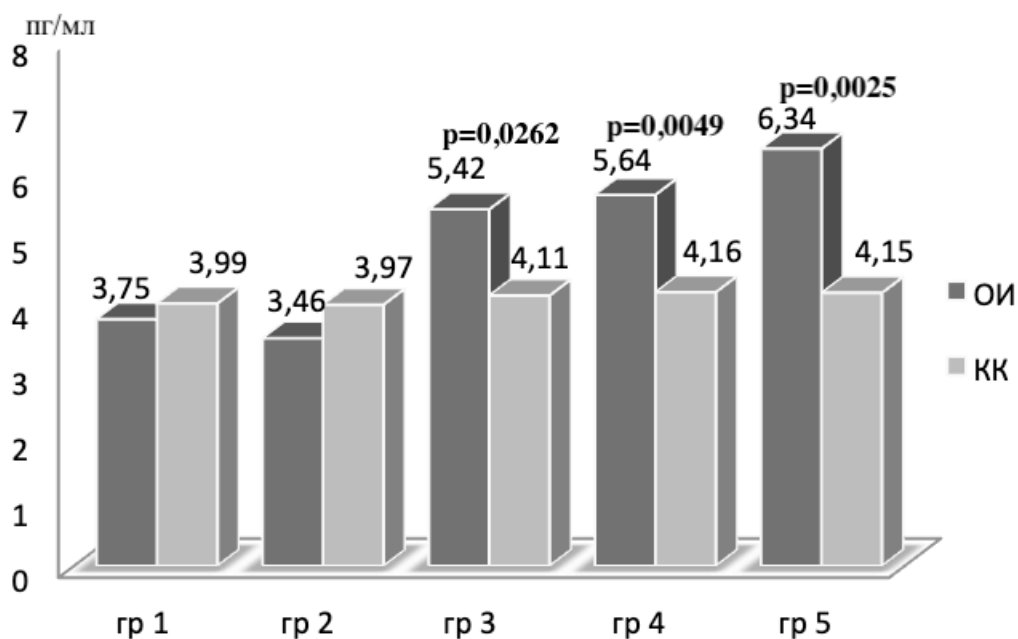


Рисунок 4.7.1 – Сравнение содержания Эф между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Повышение концентрации Эф через 12-15 лет действия ХПЭН следует расценивать как механизм повышения стрессоустойчивости к хроническому действию стрессоров и предотвращения развития психических расстройств, обусловленных стрессом (Anand R. et al., 2012; JoshiJ.C. et al., 2014).

Таким образом, полученные в процессе исследования данные о секреции гормонов стресса и нейропептидов свидетельствуют об этапности реагирования СС на действие факторов ХПСС. Начальный период характеризуется активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ее центрального и периферического отделов. Происходит увеличение секреции нейропептидов: КРГ и АВП, а также АКТГ и ГКГ. Об активации симпатических структур косвенно свидетельствуют низкие уровни катехоламинов в период отдыха участвовавших в исследовании ММЛ и ПМ. Указанный период активации СС длится 5-7 лет.

Вслед за периодом активации наступает временной отрезок, длительностью 7-8 лет, характеризующийся сохранением интенсивной продукции КРГ и АВП на

фоне падения образования АКТГ и ГКГ. Сохраняющаяся высокая степень секреции нейропептидов ПВЯ таламуса объясняется тем, что сохраняется стимуляция нейронов ПВЯ, исходящая из лимбических структур вследствие продолжающегося действия стрессоров. Фактическое снижение продукции АКТГ до значений контрольного контингента, может быть связана, с одной стороны, с определенной адаптацией к действию стрессоров и переходом организма на новый уровень гомеостаза (McEwen B.S., 2007; McEwen B.S. and Gianaros P. J., 2010). С другой стороны, за счет включения механизмов отрицательной обратной связи, в результате чего экспрессия минералокортикоидных (MR) и глюкокортикоидных (GR) рецепторов на поверхности клеток передней доли гипофиза приводит к подавлению продукции АКТГ (Herman J.P., 2013).

Через 12-15 лет хронического действия стрессоров достигнутый на предыдущем этапе уровень организации гомеостаза, с нашей точки зрения, оказывается не достаточно готов к продолжающим поступать внешним вызовам, что приводит в очередной раз к изменению функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Вновь возрастает избыточная продукция АКТГ и ГКГ (Кр и Кс), которая сохраняется до окончания исследования. Кроме указанного, повторному увеличению продукции АКТГ, на фоне снижения секреции нейропептидов ПВЯ таламуса, способствуют и другие факторы: длительная стимуляция клеток передней доли гипофиза КТРГ приводит к увеличению их количества и повышенной чувствительности к стимуляции, и как следствие, – к росту образования АКТГ (Fuchsl A.M. et al., 2013). Возможной причиной может являться снижение экспрессии MR и GR рецепторов на клетках, секретирующих АКТГ, что нарушает механизмы отрицательной обратной связи, призванные регулировать производство АКТГ (Harris A.P. et al., 2013). Кроме того, действие факторов ХПСС способствует образованию стойких очагов возбуждения, преимущественно, в структурах лимбической системы, которые, минуя ПВЯ таламуса, напрямую стимулируют выработку АКТГ клетками передней доли гипофиза (Herman J.P. et al., 2013).

На фоне активности ГГНС наблюдается снижение секреции КРГ, вероятно,

за счет включения механизмов отрицательной обратной связи (экспрессия MR и GR рецепторов на поверхности нейронов ПВЯ таламуса) (Evanson N.K. et al., 2010). Следует учитывать, что уменьшение образования КТРГ у ММЛ и ПМ может быть связано с возрастным снижением чувствительности нейронов ПВЯ на повторные действия стрессоров (Goncharova N.D., 2013; Grimm S. et al., 2015).

ГЛАВА 5. ФОРМИРОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

Эндотелий сосудов – высокодифференцированный барьер и метаболически активный орган, играющий важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза, сохраняющий равновесие между вазодилатацией и вазоконстрикцией (Cahill P.A. and Redmond E.M., 2016). Основным эндогенным вазодилататором является NO (Ghimire K. et al., 2017), вазоконстрикция опосредована, преимущественно ET-1, АТII, тромбоксаном A2, простогландином H2 (Cahill P.A. and Redmond E.M., 2016). Действие факторов сердечно-сосудистого риска, окислительного стресса и сосудистого воспаления приводят к нарушению функции эндотелия и развитию ЭД (Park K.H. and Park W.J., 2015).

5.1 Секреция оксида азота при действии факторов хронического психосоциального стресса

Содержание оксида азота (NO_2^-) в контроле составило 4,51 мкмоль/л (4,32-4,72). Значения NO_2^- в группах имеют близкие показатели и статистический анализ не выявил статистически значимых различий между группами контроля (таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1 – Содержание NO_2^- в группах контроля (мкмоль/л)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.1	20	4,55	4,535	4,33	4,68	0,11	0,21
Гр.2	20	4,52	4,52	4,23	4,70	0,14	0,26

Продолжение таблицы 5.1.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.3	20	4,53	4,55	4,38	4,73	0,10	0,20
Гр.4	20	4,53	4,56	4,29	4,82	0,15	0,29
Гр.5	20	4,43	4,45	4,33	4,59	0,08	0,15

Концентрация NO_2 у ММЛ и ПМ составила 6,59 мкмоль/л (3,12-9,99), что было на 45,8% больше значений в контроле с $p < 0,0001$. Максимальные уровни были в гр.2, минимальные - в гр.5 с разницей в 2,5 раза (таблица 5.1.2).

Таблица 5.1.2. – Содержание NO_2 в группах ММЛ и ПМ (мкмоль/л)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	7,45	7,60	4,88	11,12	1,86	3,14
Гр.2	39	8,16	8,04	6,28	9,67	1,00	1,57
Гр.3	31	8,06	7,92	4,08	10,96	2,21	3,71
Гр.4	30	5,70	5,50	3,41	6,93	1,09	1,85
Гр.5	30	3,30	3,42	2,10	5,12	1,02	1,72

Значительная разница в секреции NO свидетельствует о влиянии факторов ХПСС на продукцию вазорегуляторов. Об этом свидетельствует статистически значимая разница в содержании NO_2 уже между гр.1 машинистов и помощников и аналогичной группой контроля с $p < 0,0001$ (рисунок 5.1.1). Более интенсивное образования NO_2 продолжилось в гр.2 и гр.3 ММЛ и ПМ. В гр.4 ОИ произошло существенное снижение высвобождения NO_2 , на 41,4% в сравнении с гр.3 ($p < 0,0001$). В этой группе уровни NO_2 приблизились к значениям в аналогичной группе контроля ($p = 0,269$). В гр.5 машинистов и помощников продолжилось снижение содержания NO_2 , разница с гр.4 составила 72,7%

($p < 0,0001$). Концентрация NO_2^- в гр.5 ММЛ и ПМ также стала ниже значений в аналогичной группе контроля на 34,2% со статистически значимой разницей $p = 0,0001$.

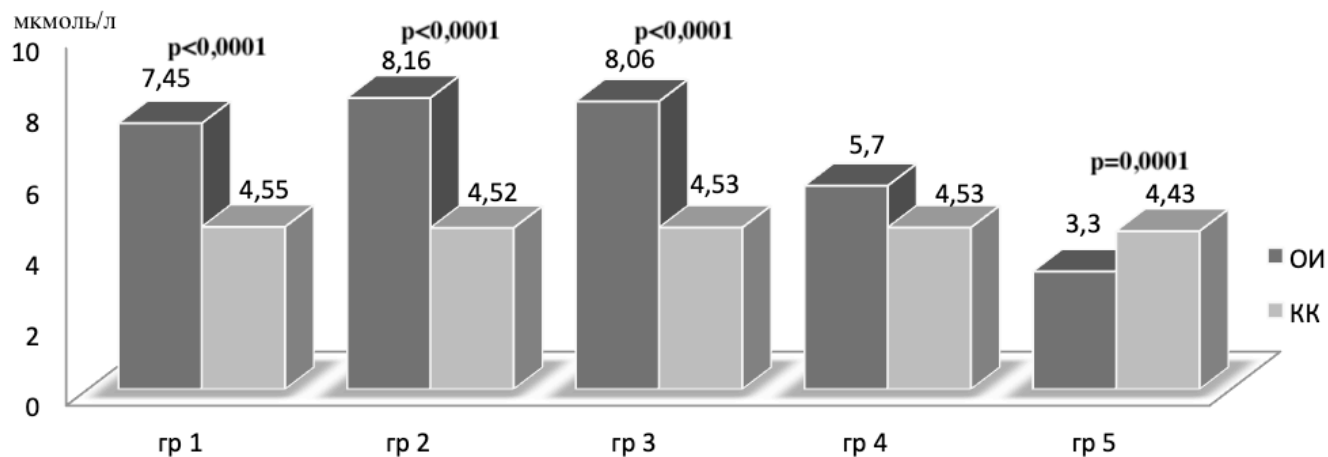


Рисунок 5.1.1 – Сравнение содержания NO_2^- между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Мы полагаем, что увеличение секреции NO связано с вазоконстрикторным действием катехоламинов, которое потенцируется АВП (Liu L. et al., 2013), а также прямым сосудосуживающим влиянием ГКГ (Molnar G.A. et al., 2008). Наше предположение согласуется с результатами экспериментального исследования Bruder-Nascimento T. and Campos D.H.(2015), которые получили увеличение синтеза NO в ответ на действие факторов хронического стресса как адаптивный ответ на формирование артериальной гипертензии (АГ). Дисбаланс в производстве NO_2^- является свидетельством развития процессов эндотелиальной дисфункции (ЭД), триггером которой выступают факторы ХПСС.

5.2 Продукция эндотелина 1 при действии факторов хронического психосоциального стресса

Содержание эндотелина 1 типа (ЕТ-1) в контроле составило 6,63 фмоль/л (5,04-8,32). За период проведения исследования отмечалась незначительная

разница в значениях между группами КК. Самые высокие показатели ЕТ-1 зафиксированы в гр.3, минимальные – в гр.1 с разницей 16,3% (таблица 5.2.1). Статистически значимых различий в уровнях ЕТ-1 между группами КК не получено.

Таблица 5.2.1. – Содержание ЕТ-1 в группах контроля (фмоль/л)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	6,01	6,29	5,39	7,57	5,87	6,73
Гр.2	20	6,89	6,74	5,16	8,15	6,24	7,25
Гр.3	20	6,99	6,81	4,53	8,92	6,01	7,61
Гр.4	20	6,34	6,61	5,40	8,19	6,12	7,09
Гр.5	20	6,66	6,66	4,81	8,28	5,98	7,35

Концентрация ЕТ-1 у ММЛ и ПМ была равна 13,95 фмоль/л (5,04-18,29), что превышало значения в контроле в 2,1 раза, и соответствовало высокой степени статистической значимости с $p < 0,0001$. Повышение уровней ЕТ-1 у машинистов и помощников в сравнении с контролем наблюдали уже в гр.1 и гр.2 на 21,9% и 5.5% соответственно (таблица 5.2.2).

Таблица 5.2.2 – Содержание ЕТ-1 в группах ММЛ и ПМ (фмоль/л)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	7,33	7,76	4,65	11,71	6,63	8,90
Гр.2	39	7,27	8,46	3,28	15,78	6,85	10,08
Гр.3	30	9,34	12,89	5,815	19,73	7,19	18,61
Гр.4	30	21,36	21,24	8,83	33,77	17,31	25,17
Гр.5	30	12,30	33,73	5,38	95,31	18,89	48,57

Несмотря на то, что это повышение не было статистически значимым, полученные результаты свидетельствуют о дисбалансе в функционировании эндотелия у ММЛ и ПМ. Одной из причин, вызвавших повышение продукции ET-1 является, с нашей точки зрения, гиперсекреция NO (Vaniotis G. and al., 2013) у машинистов и помощников (параграф 5.1), как проявление ЭД, триггером которой выступают факторы ХПСС. Кроме того, определенную роль в усиленном образовании ET-1 играют ГКГ, посредством стимуляции экспрессии гена *Edn1*, осуществляемое через воздействие на GR рецепторы, расположенные на почечных канальцах (Stow L.R. et al., 2012). В гр.3 ММЛ и ПМ на фоне высоких значений NO_2 продолжился рост уровней ET-1, который на 28,5% превысил показатели в гр.2, что было близко к статистической значимости (таблица 5.2.3), но не достигло ее из-за разброса значений признака. В гр.4 ОИ секреция ET-1 достигла максимальных значений за весь период наблюдения и в 3,4 раза превышала значения в аналогичной группе контроля с $p=0,012$.

Таблица 5.2.3 – Сравнение содержания ET-1 между группами ММЛ и ПМ

Группы	Гр.1	Гр.2	Гр.3	Гр.4
Гр.1	-	-	-	-
Гр.2	0,8612	-	-	-
Гр.3	0,0230	0,0719	-	-
Гр.4	0,2452	0,4345	0,0656	-
Гр.5	0,0087	0,0006	0,0633	0,0008

На фоне максимальной секреции ET-1 мы наблюдали снижение образования NO_2 (рисунок 5.1.1), одной из причин указанного снижения, мы полагаем, может являться перераспределение и блокировка активности eNOS в эндотелиоцитах сосудов значительным количеством ET-1 (Sun X. et al., 2014).

В гр.5 машинистов и помощников сохранялось высокое содержание ЕТ-1, которое было в 1,9 раза выше показателей в гр.5 контроля ($p=0,0002$) (рисунок 5.2.1). Однако произошло снижение уровня ЕТ-1 в сравнении с гр.4 ММЛ и ПМ в 1,7 раза ($z=0,0007$), что, по нашему мнению, связано с падением продукции NO (рисунок 5.1.1).

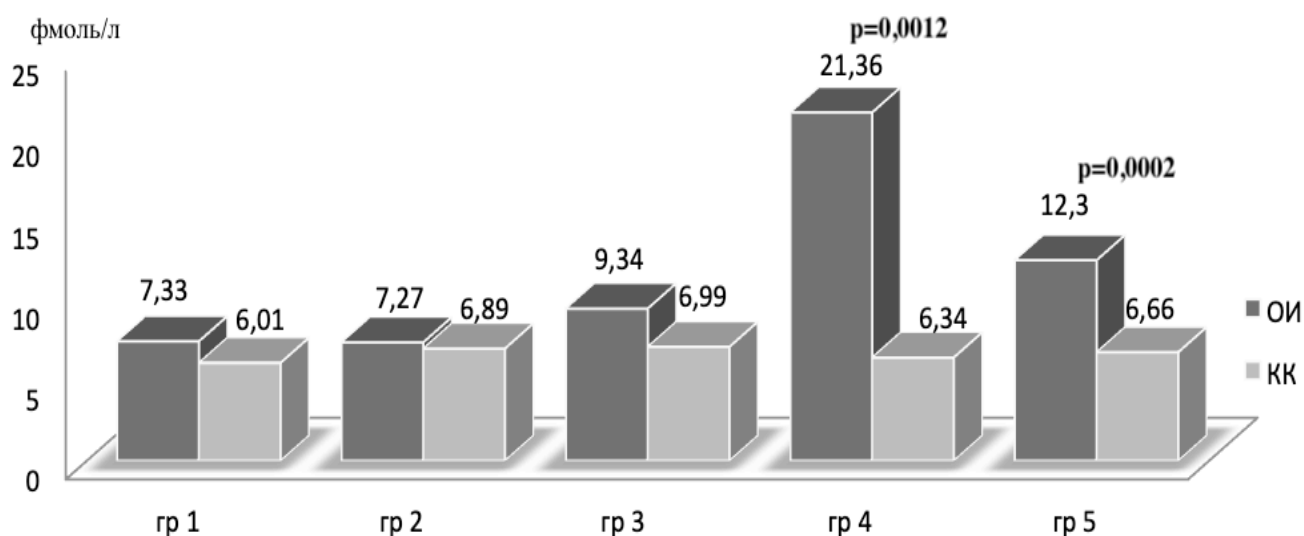


Рисунок 5.2.1 – Сравнение содержания ЕТ-1 между группами ММЛ и ПМ, и контролем (фмоль/л)

Проведенный корреляционный анализ зависимости образования ЕТ-1 от длительности действия факторов ХПСС показал умеренную степень корреляции у ММЛ и ПМ в отличие от ее отсутствия в контроле ($r=0,288$, $p=0,0002$ у ОИ и $r=0,0659$, $p=0,515$ в контроле).

5.3 Влияние хронического психосоциального стресса на экспрессию ангиотензина II типа

Ангиотензин II (АII), как продукт ренин-ангиотениновой системы (РАС), играет важную роль в регуляции объема циркулирующей крови и системного сосудистого сопротивления (Fountain J.H. and Lappin S.L., 2018).

Однако избыточная экспрессия АТII оказывает негативное влияние на функцию эндотелия, способствуя прогрессированию ЭД (Siedlinski M. et al., 2017).

Общее содержание АТII в группе КК составило 13,79 пг/мл (12,87-15,05). Уровни пептида в группах были достаточно вариабельными. Максимальные значения АТII зафиксированы в гр.4, минимальные в гр.3 с разницей 6,3% ($p=0,0099$) (таблица 5.3.1). Также статистически значимая разница получена между гр.2 и гр.3 ($p=0,0064$).

Таблица 5.3.1. – Содержание АТII в группах КК (пг/мл)

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	14,03	14,06	12,67	15,27	13,62	14,49
Гр.2	20	14,08	14,09	13,24	14,94	13,761	14,41
Гр.3	20	13,42	13,46	12,63	14,28	13,13	13,78
Гр.4	20	14,27	14,22	13,12	15,14	13,84	14,61
Гр.5	20	13,62	13,76	12,73	15,24	13,33	14,19

В группах ММЛ и ПМ концентрация АТII была равна 17,10 пг/мл (6,24-39,14), что на 24% больше значений в контроле. Однако указанная разница не имела статистической значимости, что связано с достаточно большим разбросом значений. В группах машинистов и помощников отмечался рост уровней АТII, начиная с гр.3, с максимальными значениями в гр.5 (таблица 5.3.2). Разница между максимальным содержанием в гр.5 и минимальным в гр.2 составила 66,2% со статистически значимой разницей $p<0,0001$. Также статистически значимая разница получена между гр.1 и гр.4 ($p=0,0157$), гр.1 и гр.5 ($p<0,0001$), гр.2 и гр.4 ($p=0,111$), гр.3 и гр.5 ($p<0,0001$).

Таблица 5.3.2. – Содержание АТII в группах ММЛ и ПМ (пг/мл)

Группы	N	Ме	М	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	11,83	13,90	4,51	25,48	10,60	17,19
Гр.2	39	11,37	12,93	4,71	23,34	10,57	15,29
Гр.3	30	13,51	15,87	6,81	25,45	12,61	19,14
Гр.4	30	22,72	31,01	8,34	78,72	19,89	34,24
Гр.5	30	30,27	30,59	16,45	47,45	25,95	35,24

Тенденция к увеличению секреции АТII в гр.4 и гр.5 свидетельствует о влиянии длительности пребывания в условиях действия факторов ХПСС на экспрессию АТII. Это нашло подтверждение при сравнении содержания пептида между группами ММЛ и ПМ и КК (рисунок 5.3.1). Достаточно длительное время концентрация АТII оставалась на относительно низких уровнях. В гр.1 и гр.2 машинистов и помощников количественные значения пептида были ниже, чем в аналогичных группах контроля на 18,6% и 23,8% ($p=0,0791$ и $p=0,3326$). В гр.3 ММЛ и ПМ наметилась тенденция к росту продукции АТII – она сравнивалась со значениями в аналогичной группе контроля ($p=0,9132$). Начиная с гр.4 ММЛ и ПМ, наблюдается существенный рост образования АТII, концентрация которого на 59,2% превышает содержание в гр.4 КК, что происходит одновременно с увеличением продукции ET-1 и снижением секреции NO (параграф 5.1 и 5.2). В гр.5 ММЛ и ПМ содержание АТII было еще более значимым и в 2,2 раза превышало его содержание в контроле. Со значительным ростом образования АТII связано угнетение секреции NO. Согласно имеющимся в литературе результатам экспериментальных исследований, АТII обладает способностью посредством экспрессии асимметричного диметиларгинина снижать активность eNOS, что приводит к угнетению образования NO (Wang H. et al., 2016).

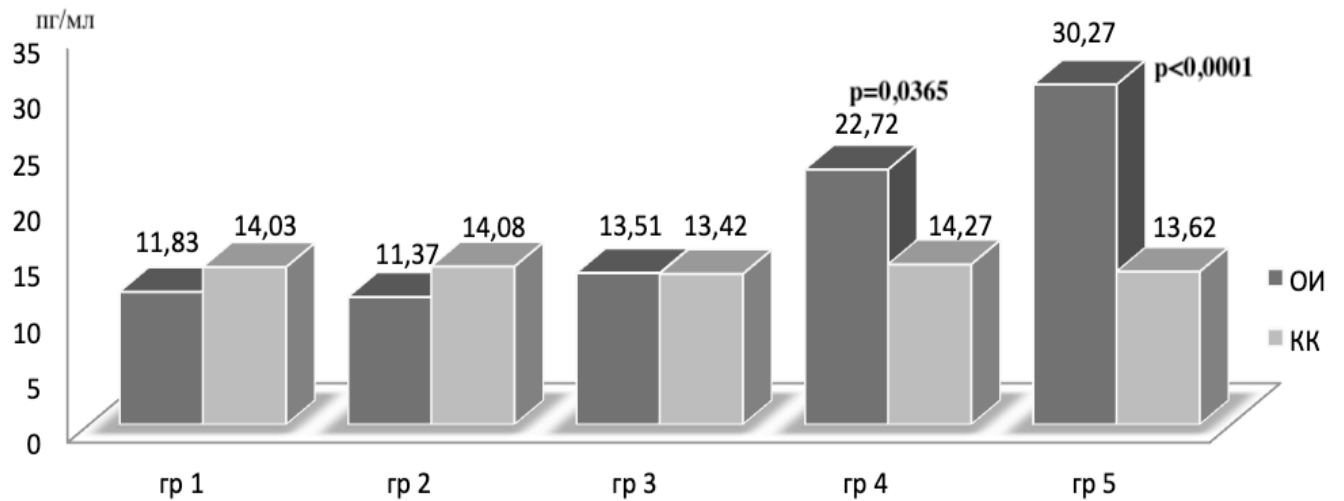


Рисунок 5.3.1 – Сравнение содержания АТII в группах ММЛ и ПМ, и КК (пг/мл)

5.4 Изучение содержания активного высокочувствительного С-реактивного белка при действии факторов хронического стресса

Воспаление играет важную роль в развитии и течении процессов эндотелиальной дисфункции, участвуя в повреждении сосудистой стенки (Idris-Khodja N.et al., 2017). Многочисленные исследования последних двух десятилетий свидетельствует, что воспаление сопровождает действие ХПСС, принимая активное участие в возникновении и течении обусловленных действием стресса заболеваний (Yun-Zi Liu et al., 2017).

Содержание высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRБ) в группах КК составило 0,59 мг/л (0,39-1,27). При анализе содержания белка в группах контроля отмечается динамика постепенного роста уровней hsCRБ с возрастом обследованных (таблица 5.4.1). Минимальные значения зафиксированы в гр.1, максимальные в гр.5 с разницей в 40,8%, что подтверждается наличием статистически значимых различий между указанными группами (p=0,0303).

Таблица 5.4.1 – Содержание hsCRP (мг/л) в группах контроля

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	0,49	0,72	0,24	0,99	0,25	1,19
Гр.2	20	0,58	0,67	0,37	1,11	0,48	0,86
Гр.3	20	0,59	0,71	0,39	1,23	0,49	0,95
Гр.4	20	0,61	0,66	0,42	0,77	0,50	0,81
Гр.5	20	0,69	0,79	0,46	1,34	0,59	0,99

Общее содержание hsCRP у ММЛ и ПМ составило 0,78 мг/л (0,49-4,41), что на 32,2% выше значений в контроле со статистической значимостью с $p < 0,0001$. Уровни hsCRP в группах машинистов и помощников демонстрируют более существенную динамику роста (таблица 5.4.2), связанную с длительностью пребывания в условиях действия факторов хронического стресса, о чем свидетельствуют и результаты проведенного корреляционного анализа: ОИ $r_1 = 0,51$ ($p < 0,0001$), КК $r_2 = 0,029$ ($p = 0,0038$); $p(r_1 - r_2) = 0,0209$.

Таблица 5.4.2. – Содержание hsCRP (мг/л) в группах ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	0,560	0,613	0,400	0,770	0,511	0,716
Гр.2	39	0,710	0,815	0,500	1,590	0,665	0,967
Гр.3	31	0,920	2,015	0,520	5,300	1,239	2,789
Гр.4	30	0,930	2,128	0,540	6,230	1,326	2,929
Гр.5	30	1,700	2,494	0,600	6,495	1,505	3,483

В гр.1 ММЛ и ПМ концентрация hsCRБ не отличалась от значений в гр.1 контроля $p=0,1323$). В гр.2 машинистов и помощников содержание hsCRБ было выше уровней в гр.2 КК на 22,4%, и указанная разница носила статистически значимый характер с $p=0,0017$ (рисунок 5.4.1). В последующем продолжился рост уровней hsCRБ в группах ММЛ и ПМ: в гр.3 уровень hsCRБ был выше концентрации в гр.3 контроля уже на 52,9%, в гр.4 содержание воспалительного белка превосходило его значения в аналогичной группе контроля на 52,5%. Максимальную концентрацию hsCRБ наблюдали в гр.5 и она была выше значений в гр.5 КК в 2,5 раза.

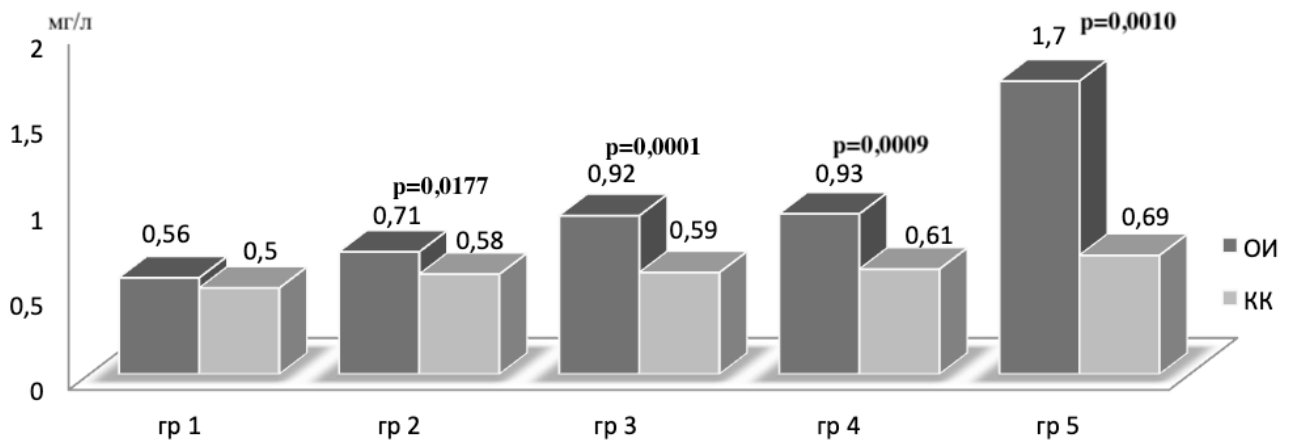


Рисунок 5.4.1 – Сравнение содержания hsCRБ в группах ММЛ и ПМ, и контроле (мг/л)

Существенный рост уровней hsCRБ в группах ММЛ и ПМ, как свидетельство протекающих воспалительных процессов, с нашей точки зрения, непосредственно связан с развитием ЭД. Так, прогрессирование воспаления может быть связано с ростом продукции АТII, который, согласно экспериментальным исследованиям, способен вызывать экспрессию корцепторной цепи Т3-клеток CD3 и уменьшать содержание адипонектина в периваскулярной жировой ткани мышей, тем самым индуцируя воспаление (Marchesi C. et al., 2013). В проведенном исследовании наиболее высокие значения hsCRБ наблюдали в период максимального увеличения показателей АТII. Не исключена важная роль ET-1 в течении воспалительных процессов при

действии факторов ХПСС за счет активации моноцитов/макрофагов в сосудистой стенке (Javeshghani D. et al., 2013).

5.5 Эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация в условиях действия факторов хронического психосоциального стресса

Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВ) после пробы на постокклюзионную гиперемию была предложена в качестве неинвазивной методики для оценки сердечно-сосудистых рисков и отзывчивости пациентов на проводимую терапию (J. Lekakis et al., 2011). ЭЗВ позволяет оценить функциональное состояние эндотелия через оценку способности эндотелия сосудов вызывать расслабление гладкомышечных клеток и последующее расширение сосудов через стимуляцию выделения эндотелием NO (A.N. Schechter and M.T. Gladwin, 2003). Измеренная в плечевой артерии ЭЗВ коррелирует со степенью тяжести коронарного атеросклероза и выраженностью ишемической болезни сердца (H. Teragawa et al. 2005; Sancheti S. et al., 2018). Кроме того установлено, что помимо коронарных событий ЭЗВ коррелирует с возникновением кортикальных инфарктов у исследуемых (Lind L. et al., 2017). Европейское общество кардиологов позитивно оценивает возможность использования проб с ЭЗВ и эндотелий-независимой вазодилатацией (ЭНЗВ) для определения существующей эндотелиальной дисфункции и делает акцент на то, что указанные методы позволяют обнаружить эндотелиальную дисфункцию еще до клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (Lekakis J. et al., 2011).

Исходный диаметр плечевой артерии (ПлА) в группах контроля составил 3,7 мм (3,1- 4,15). Разница в диаметре ПлА между гр.1 и гр.5 составила 15,4% ($p=0,0133$) (таблица 5.5.1).

Таблица 5.5.1. – Диаметр Пла в группах контроля до проведения пробы с гиперемией

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	3,25	3,38	2,85	4,10	3,16	3,60
Гр.2	20	3,50	3,52	3,05	4,05	3,36	3,68
Гр.3	20	3,70	3,67	3,15	4,20	3,48	3,87
Гр.4	20	3,80	3,76	3,25	4,25	3,58	3,94
Гр.5	20	3,75	3,72	3,35	4,15	3,56	3,88

Диаметр Пла в группах ММЛ и ПМ до проведения пробы с гиперемией имел значения 3,5 мм (2,9-4,3) и статистически значимо не отличался от диаметра Пла в контроле ($p=0,0757$). За период наблюдения разница в диаметре Пла между гр.1 и гр.5 машинистов и помощников составила 25% ($p<0,0001$) (таблица 5.5.2).

Таблица 5.5.2 – Диаметр Пла в группах ММЛ и ПМ до проведения пробы с гиперемией

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	3,20	3,29	2,80	4,00	3,12	3,46
Гр.2	39	3,10	3,31	2,80	4,20	3,12	3,50
Гр.3	31	3,50	3,52	3,00	4,10	3,33	3,71
Гр.4	30	3,65	3,67	3,15	4,15	3,50	3,83
Гр.5	30	4,00	4,08	3,25	5,05	3,84	4,33

При сравнении диаметра Пла между группами машинистов и помощников, и группами контроля статистически значимая разница получена между гр.2 ММЛ и ПМ и соответствующей группой контроля ($p=0,0229$) (рисунок 5.5.1). Между другими группами машинистов и помощников и контролем в процессе исследования статистически значимых различий в диаметре плечевой артерии до проведения пробы с гиперемией не выявлено.

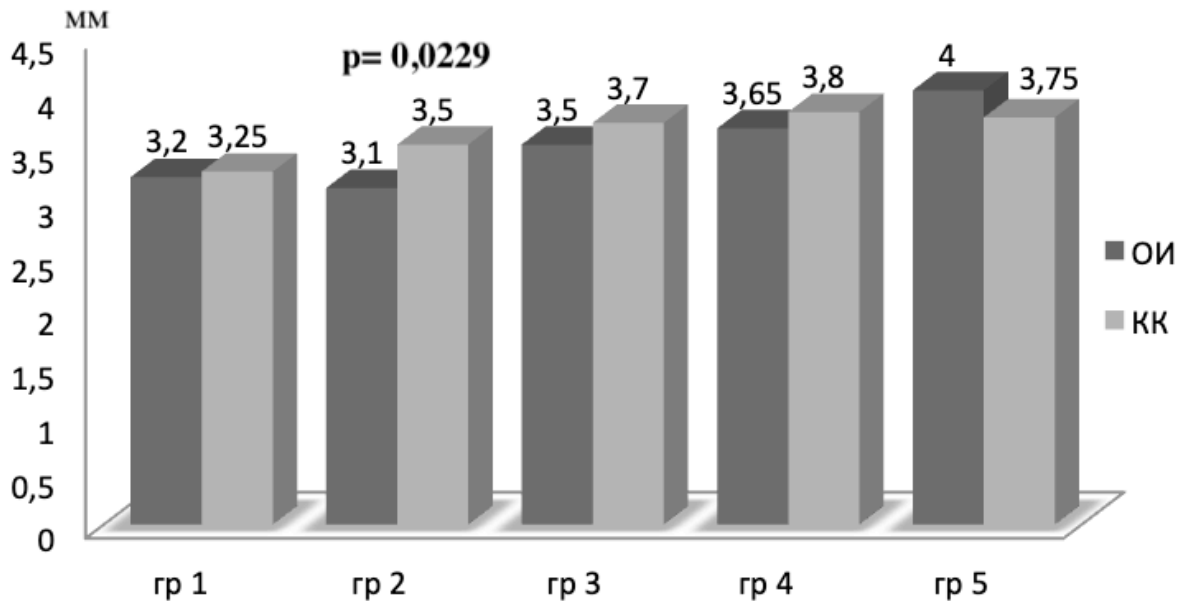


Рисунок 5.5.1 – Сравнение диаметра Пла между группами ММЛ и ПМ, и группами контроля

После проведения пробы с гиперемией в группах контроля отметили увеличение диаметра плечевой артерии до 4,0 мм (3,4 – 4,6), что было на 12% больше диаметра Пла до проведения пробы с гиперемией ($p<0,0001$). Во всех группах контроля увеличение размера Пла было больше 10% (таблица 5.5.3), что свидетельствовало о нормальной реакции на пробу с гиперемией. Максимальную реакцию дилатации наблюдали в гр.1 и гр.2, минимальную в гр.5. Разница между максимальной и минимальной реакцией составила 13%.

Таблица 5.5.3 – Процент увеличение диаметра Пла в группах контроля после проведения пробы на ЭЗВД

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	13,0	13,1	12,0	15,0	12,4	13,8
Гр.2	20	13,0	12,6	9,5	14,5	11,7	13,4
Гр.3	20	12,0	11,8	7,5	14,0	10,8	12,8
Гр.4	20	12,0	10,9	5,0	14,0	9,4	12,3
Гр.5	20	11,5	11,3	6,5	14,0	10,0	12,5

В группах ММЛ и ПМ после проведения пробы с гиперемией диаметр Пла составил 3,8 мм (3,2 – 4,7), что было на 11% больше диаметра Пла до проведения пробы. После проведения пробы с гиперемией получили статистически значимое отличие между диаметрами Пла у машинистов и помощников, и в контроле с $p < 0,0001$, что свидетельствует о меньшей реактивности эндотелия сосудов в группах ММЛ и ПМ.

Наибольший процент прироста диаметра Пла после пробы с гиперемией у машинистов и помощников наблюдали в гр.1 и гр.2, который составил 12% и 11% соответственно (таблица 5.5.4). В гр.3 расширение Пла не достигло 10% и тенденция к снижению реакции с пробой на релаксацию продолжилась в гр.4 и гр.5 машинистов и помощников.

При сравнении степени дилатации Пла между группами ММЛ и ПМ, и группами контроля статистически значимая разница получена между гр.2 машинистов и помощников и соответствующей группой контроля (рисунок 5.5.2). При сравнении последующих групп степень статистической значимости существенно возрастала, что свидетельствует о снижении образования оксида азота в группах машинистов и помощников, при этом дефицит NO растет с увеличением длительности пребывания в условиях действия факторов хронического психосоциального стресса.

Таблица 5.5.4. – Процент увеличения диаметра ПЛА в группах ММЛ и ПМ после проведения пробы на ЭЗВД

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	12,0	12,2	9,5	15,0	11,0	13,4
Гр.2	39	11,0	9,9	3,0	15,0	8,4	11,4
Гр.3	31	9,0	9,4	5,0	14,0	8,1	10,7
Гр.4	30	8,5	8,5	4,0	13,5	7,1	9,8
Гр.5	30	5,5	7,0	2,5	14,0	5,3	8,6

Полученные результаты пробы на ЭЗВД свидетельствуют о функциональной несостоятельности эндотелия сосудов в группах машинистов и помощников при стаже работы свыше 15 – 18 лет, как следствие формирования эндотелиальной дисфункции. Подтверждением является снижение уровней NO_2 в группах машинистов и помощников, начиная с гр.4, которое продолжилось и в гр.5, достигнув статистической значимости. Именно в гр.4 и гр.5 ММЛ и ПМ наблюдается минимальная дилатация плечевой артерии на фоне снижения биодоступности оксида азота.

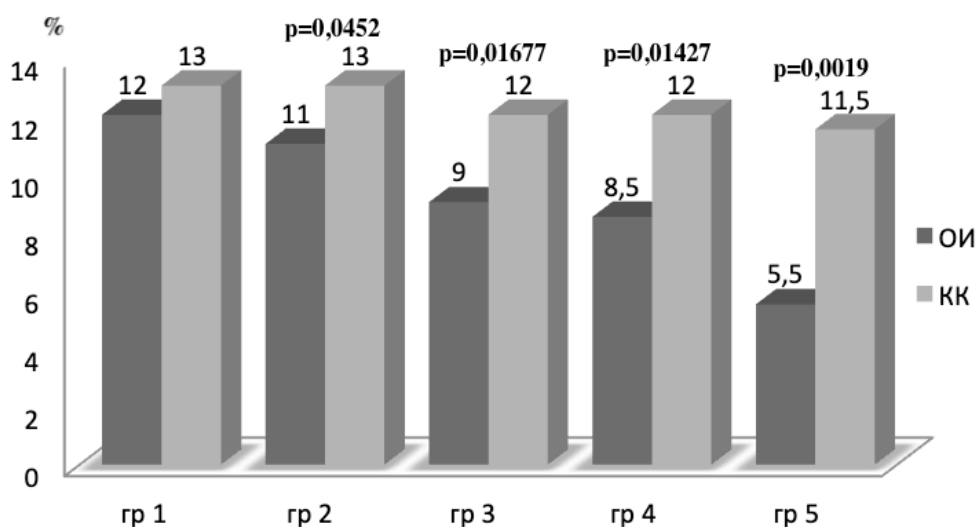


Рисунок 5.5.2 – Сравнение степени расширения плечевой артерии между группами ММЛ и ПМ, и контролем после проведения пробы на ЭЗВД

После проведение пробы с эндотелийнезависимой вазодилатацией (ЭНВД) в группах контроля диаметр ПЛА составил 4,4 мм (3,8 - 5,05), что было на 22% больше диаметра ПЛА до проведения пробы, с высоким уровнем статистической значимости ($p < 0,0001$). Во всех группах контроля увеличение диаметра ПЛА соответствовало общепринятым нормативным значениям и превышало 10% (таблица 5.5.5), что следует расценивать как нормальную реакцию гладких мышц сосудов на действие экзогенного оксида азота.

Таблица 5.5.5 – Процент увеличение диаметра ПЛА в группах контроля после проведения пробы с ЭНВД

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	23,0	23,3	21,0	25,5	23,3	22,4
Гр.2	20	23,0	23,0	20,5	25,5	23,0	22,0
Гр.3	20	22,5	22,6	21,0	24,5	22,6	21,8
Гр.4	20	20,0	20,1	17,0	23,5	20,1	18,9
Гр.5	20	21,0	20,6	18,0	23,5	20,6	19,6

В группах ММЛ и ПМ диаметр ПЛА после проведения пробы с ЭНВД имел значения 4,2 мм (3,5 – 5,2), что было на 19% больше диаметра ПЛА до проведения пробы ($p < 0,0001$). Во всех группах машинистов и помощников увеличение диаметра ПЛА было выше установленных нормативных значений и превышало 10% порог (таблица 5.5.6). В гр.4 и гр.5 ММЛ и ПМ степень дилатации плечевой артерии была меньше, чем в предыдущих группах, что может быть связано с высокими уровнями в крови ЕТ-1, что сопровождается снижением способности гладкомышечных волокон к расслаблению и к уменьшению степени дилатации сосудов (Fujii N. et al., 2017).

Таблица 5.5.6 – Процент увеличения диаметра Пла в группах ММЛ и ПМ после проведения пробы на ЭНВД

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	19,5	20,1	17,5	24,0	19,1	21,1
Гр.2	39	21,0	20,8	16,0	26,0	19,7	22,0
Гр.3	31	21,0	20,6	18,0	24,0	19,7	21,5
Гр.4	30	19,0	18,8	16,0	22,0	17,9	19,6
Гр.5	30	17,0	17,3	14,0	21,0	16,4	18,2

При сравнении степени увеличения диаметра Пла между группами ММЛ и ПМ, и группами контроля после проведения пробы с ЭНВД, реакция на экзогенное поступление оксида азота была выше в группах контроля со статистически значимой разницей $p = 0,0024$. Следует отметить закономерность, связанную с постепенным снижением реакции на пробу с ЭНВД у ММЛ и ПМ с увеличением длительности пребывания в условиях действия факторов ХПСС (рисунок 5.5.3).

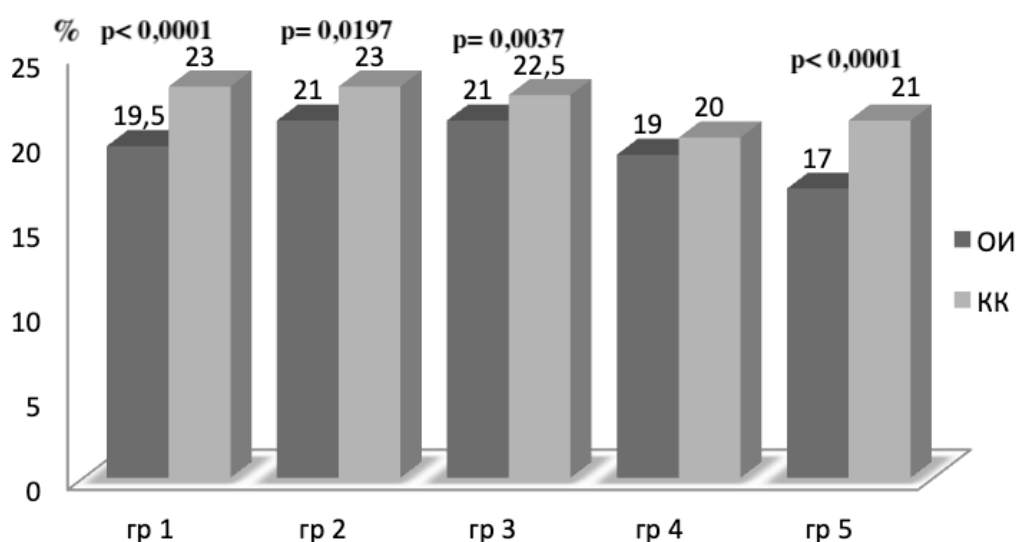


Рисунок 5.5.3 – Сравнение степени расширения плечевой артерии между группами ММЛ и ПМ, и контролем после проведения пробы на ЭНВД

Сниженная реакция Пла к дилатации на проведение проб с ЭЗВД и ЭНВД, особенно в группах машинистов и помощников со стажем работы больше 15 – 18 лет, свидетельствует о формировании процессов эндотелиальной дисфункции и развитию функциональной несостоятельности эндотелия сосудов.

5.6 Патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при действии факторов ХПСС

В результате проведенного исследования нами получены данные, позволяющие судить о последовательности формирования и течения процессов ЭД в условиях действия факторов ХПСС.

С нашей точки зрения, решающее значение в запуске ЭД играет хроническое повышение уровней гормонов стресса, в частности, кортизола в крови у обследованного контингента ММЛ и ПМ, как следствие стойкой активации ГГНС и САС в результате действия ХПСС.

Хроническая активация САС с высвобождением катехоламинов сопровождается экспрессией собственных альфа- и бета-рецепторов эндотелиоцитов, способствуя повышению тонуса сосудистой системы (Veyama T. et al., 2003; Battault S. et al., 2017). Усилению вазоконстрикторных эффектов катехоламинов содействуют и высокие уровни ГКГ, которые посредством прямого воздействия на киназо-зависимые рецепторы сигнализации гладких мышц сосудов (Molnar G.A. et al., 2008) способствуют их сокращению. Кроме того, хронический избыток кортизола способствует развитию гипертензии, посредством нарушения обмена натрия в почках, что приводит к активации минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторов (Hunter R.W. and Bailey M.A., 2015).

Повышение тонуса сосудов сопровождается активацией расположенных на поверхности клеток эндотелия ацетилхолиновых и брадикининовых рецепторов, что приводит к индукции ферментов, катализирующих образование NO, в том числе, за счет экспрессии eNOS (Jun Tao et al., 2006; Bruder-Nascimento T. et al.,

2015; Battault S. et al., 2018). В нашем исследовании мы наблюдали повышенную секрецию NO, которая продолжалась порядка 12-15 лет с начального периода действия факторов ХПСС на машинистов и помощников (гр.1 – гр.3 ММЛ и ПМ, рисунок 5.1.1).

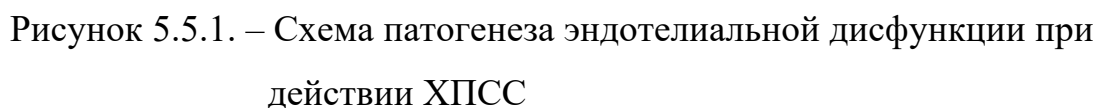
Важное значение в нарушении функции клеток эндотелия принадлежит воспалительным процессам. Все больше данных свидетельствует о том, что стресс способен активировать воспалительный ответ в мозге и на периферии (Rohleder N., 2014; Calcia M. A. Et al., 2016). Рост содержания hsCRP мы наблюдали, начиная с гр.2 ММЛ и ПМ и до окончания исследования (рисунок 5.4.1). Недавно проведенные экспериментальные исследования показали, что крысы с более высокими базальными уровнями кортикостерона в плазме имеют большее содержание провоспалительного PGE₂ и меньшие уровни противовоспалительных факторов (Pérez-Nievas B. G. et al., 2007). ГКГ усиливают экспрессию и функцию воспалительного NLRP3, способствуя секреции IL-1 β за счет активации инфламасом (цитоплазматических многобелковых комплексов), которые, воспринимая сигналы опасности, расщепляют провоспалительные цитокины в зрелые цитокины, что демонстрирует провоспалительную роль ГКГ (Busillo J. M., Azzam K. M. and Cidlowski J. A., 2011).

Активная секреция NO с избыточным его образованием сопровождается окислением NO в реакции с кислородом, в результате чего образуется пероксинитрит (ONOO), который является мощным окислителем и относится к категории реактивных форм кислорода (ROS). Образование пероксинитрита является важным этапом в запуске процессов окислительного стресса (ОС) (Forstermann U., 2011). В опубликованной нами работе (Луцкий И.С., Лютикова Л.В. и Луцкий Е.И., 2017) мы показали, что развитие процессов ОС происходит уже в начальный период действия факторов ХПСС. Активация процессов ОС сопровождается постепенным снижением антиоксидантного резерва организма. Наиболее выраженную активность ОС наблюдали на поздних стадиях действия ХПСС на фоне значительного снижения активности антиоксидантных систем. Помимо ГКГ, в развитии воспалительных изменений при действии ХПСС важная

роль принадлежит и процессам ОС. Учитывая, что развитие ОС наблюдается с начального периода действия факторов стресса и опережает по времени возникновение воспалительных изменений у ММЛ и ПМ, можно предположить, что ОС, связанный с накоплением ROS, играет важную роль в запуске процессов воспаления (Kuo L. and Hein T.W., 2013).

Длительная напряженная секреция NO является причиной стимуляции продукции ET-1 (Weng Y.H. et al., 2009). Постепенное повышение содержания ET-1, как признак дисбаланса в синтезе сосудистых вазорегуляторов, мы наблюдали уже в гр.1 и гр.2 машинистов и помощников, статистически значимый характер это повышение приобрело, начиная с гр.3 (рисунок 5.2.1). Кроме того, повышению образования ET-1 способствует активация ГГНС с повышенным образованием ГКГ (Коноплева Л.Ф., 2011; Nickel T. et al., 2009). Активная секреция ET-1 усиливает процессы вазоконстрикции за счет воздействия на потенциал-зависимые кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов, способствует накоплению кальция внутри миоцитов, что вызывает их сокращение (Deacon K., 2010).

На более поздних стадиях действия факторов ХПСС ET-1 способен оказывать влияние на течение окислительного стресса посредством активации оксидазы NADPH, что стимулирует образование ROS, усиливая течение ОС и процессов сосудистого воспаления (Barhoumi T., 2014; du Plooy C.S. et al., 2017). Что мы и наблюдали, начиная с гр.3 ММЛ и ПМ. В гр.4 мы отмечали постепенное снижение секреции NO (рисунок 5.1.1) в сравнении с гр.3 машинистов и помощников в 1,4 раза, что вывело концентрацию NO на уровень значений в аналогичной группе контроля. В гр.5 ММЛ и ПМ содержание NO было в 1,8 раза ниже значений в аналогичной группе КК. С нашей точки зрения, этому способствовал целый ряд факторов. Так, начиная с гр.3 машинистов и помощников, отмечается увеличение продукции ET-1, содержание которого в гр.4 было выше значений в контроле в 3,4 раза. Оказывая влияние на перераспределение eNOS из плазматических мембран в митохондрии через



Другим механизмом, вызывающим снижение секреции NO, могут выступать процессы сосудистого воспаления. Максимальное содержание hsCRP наблюдали в гр.5 ММЛ и ПМ, в этот же период произошло существенное

снижение продукции NO. Учитывая, что воспаление в сосудистой стенке способствует образованию индуцибельной NOS, способной посредством активации асимметричного диметиларгинина (ADMA) ингибировать экспрессию eNOS, интенсификацию воспалительных процессов следует рассматривать как фактор, приводящий к снижению секреции NO (Sankaralingam S. et al., 2010), и, возможно, как способ влияния на активность процессов ОС.

Наблюдаемое в гр.4 и гр.5 ММЛ и ПМ увеличение продукции АТII (рисунок 5.3.1), возможно, как следствие длительной активации САС (Friis U.G. et al., 2002), усугубляет течение процессов ЭД. Это происходит за счет способности АТII оказывать выраженное провоспалительное действие, усиливая сосудистое воспаление (Kim N. et al., 2017; Terenzi R. et al., 2017), а также способствуя развитию ОС за счет увеличения уровней супероксидного аниона (O_2^-), активности NADPH-оксидазы, увеличения уровней пероксинитрита (Li W.J. et al., 2016; Madiraju P. Et al., 2018). Указанные эффекты АТII опосредованно и напрямую способствуют снижению биодоступности NO. Кроме того, АТII, являясь мощным вазоконстриктором, потенцирует повышение сосудистого тонуса, выступая фактором формирования АГ (Hussain M. and Awan F.R., 2018) (рис. 5.5.1).

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У МАШИНИСТОВ МАГИСТРАЛЬНЫХ ЛОКОМОТИВОВ И ПОМОШНИКОВ МАШИНИСТОВ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из установленных факторов риска развития ССЗ. Согласно существующему мнению, действие факторов стресса способствует формированию АГ (Liu M.Y. et al., 2017; Ushakov A.V. et al., 2016). Принято считать, что стресс способствует развитию АГ, в основном, через активацию симпатического отдела нервной системы (Zhang D.Y and Anderson A.S., 2014). Однако, полная блокада симпатических рецепторов не приводит к нормализации АГ, что предполагает наличие других факторов возникновения АГ при действии стресса (Ayada C. et al., 2015).

В процессе исследования установлено, что уровень САД в группах КК составил 119,3 мм рт ст (110,5-127,5). В целом, наблюдается динамика постепенного увеличения показателей САД с возрастом (рисунок 6.1), что согласуется с литературными данными (Свистунов А.А. и др., 2008).

Таблица 6.1 – Показатели САД (мм. рт. ст.) в группах контроля

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	117,0	115,6	106,0	124,5	112,2	119,3
Гр.2	20	116,5	118,5	112,5	127,5	115,3	121,6
Гр.3	20	122,0	120,1	111,5	124,5	117,9	122,2
Гр.4	20	118,0	120,8	111,0	134,5	116,6	124,9
Гр.5	20	121,0	121,3	116,0	127,5	119,3	123,3

Разница между гр.1 и гр.5 составила 3,4%. Значения САД, в целом, не выходили за параметры нормального и высокого нормального давления (95% обследованных КК). Уровень САД в группах ОИ составил 135,0 мм рт ст (122,0-151,0), что на 13,4% было выше показателей контроля и носило статистически значимый характер с $p < 0,001$. Как и в группах контроля, отмечалось увеличение значений САД у машинистов и помощников с возрастом. Однако это увеличение носило более существенный характер (таблица 6.2): разница между гр.1 и гр.5 составила 19,4% ($p = 0,003$).

Таблица 6.2 – Показатели САД (мм. рт. ст.) в группах ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	28	126,0	127,5	118,0	140,0	124,1	130,8
Гр.2	29	134,0	134,2	124,0	150,0	130,3	138,0
Гр.3	26	135,0	135,1	124,0	147,0	131,3	138,9
Гр.4	29	137,0	139,6	124,0	155,0	134,3	144,9
Гр.5	28	140,5	138,9	124,0	155,0	134,3	143,9

При сравнении САД в группах машинистов, помощников и контроля статистически значимая разница имела место с начала исследования (рисунок 6.1). Так, цифры САД у ММЛ и ПМ в гр.1 были выше значений в аналогичной группе контроля на 7,7% со статистически значимой разницей $p < 0,0001$. Более высокие цифры САД у ММЛ и ПМ в дебюте действия факторов ХПСС является, с нашей точки зрения, следствием высоких концентраций ГКГ, в частности кортизола, и активности САС, что приводит к развитию вазоконстрикции. К окончанию исследования, разница между гр.5 ММЛ и ПМ и контролем достигла 16,1% со статистически значимой разницей $p < 0,0001$.

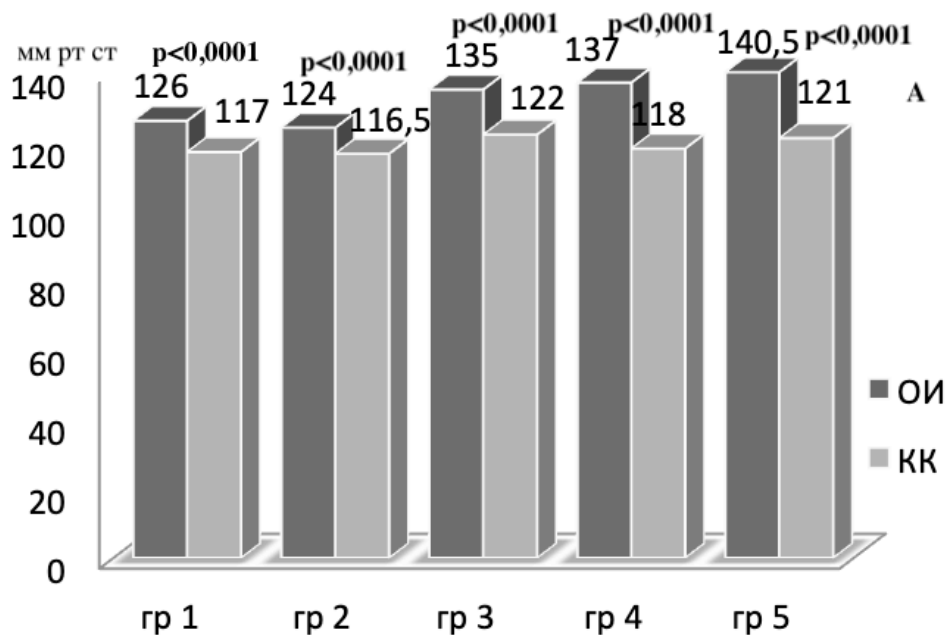


Рисунок 6.1 – Сравнение показателей САД между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Полученные результаты позволяют утверждать, что пребывание в условиях ХПСС сопровождается ростом значений САД. Об этом свидетельствуют и результаты проведенного корреляционного анализа, которые указывают на тесную связь между уровнем САД и длительностью действия факторов ХПСС ($R=0,62$, $p<0,0001$).

Средние значения диастолического АД (ДАД) в контроле составили 71,0 мм рт ст (59,0-79,0). Также, как и у показателей САД, отмечена тенденция к постепенному росту цифр ДАД с увеличением возраста обследованных (таблица 6.3). Разница между гр.1 и гр.5 контроля составила 10% ($p=0,011$). Средние значения ДАД у ММЛ и ПМ составили 83,0 мм рт ст (67,0-97,0), что на 16,9% выше показателей в контроле со статистически значимой разницей $p<0,0001$. Как и в группах контроля, происходил рост цифр ДАД с увеличением стажа работы машинистов и помощников машинистов.

Таблица 6.3 – Показатели ДАД (мм. рт. ст.) в группах контроля

Группы	N	Ме	М	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	65,0	64,70	57,5	74,0	61,42	67,98
Гр.2	20	72,5	71,20	58,5	80,0	66,84	75,56
Гр.3	20	67,0	69,00	62,0	77,0	65,85	72,15
Гр.4	20	73,0	72,20	61,5	82,0	67,94	76,46
Гр.5	20	71,5	71,95	62,5	79,0	69,17	74,73

Однако темпы увеличения значений ДАД были существенно выше у ММЛ и ПМ (таблица 6.4). Разница между гр.1 и гр.5 у машинистов и помощников составила 29,9% ($p < 0,0001$).

Таблица 6.4 – Показатели ДАД (мм. рт. ст.) в группах ММЛ и ПМ

Группы	N	Ме	М	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	29	72,0	71,96	62,0	82,0	69,03	74,89
Гр.2	29	76,0	76,69	63,0	93,0	72,83	80,53
Гр.3	26	85,0	84,78	71,0	100,0	80,69	88,87
Гр.4	29	90,0	89,52	77,0	99,0	86,33	92,71
Гр.5	28	93,5	91,18	76,0	104,0	86,65	95,70

Статистически значимая разница ДАД между ММЛ и ПМ, и контролем зафиксирована в начале исследования, между гр.1 она составила 10,7% со статистически значимой разницей $p = 0,003$ (рисунок 6.2). Максимальная разница имела место между гр.4, гр.5 ММЛ и ПМ, и аналогичными группами контроля

(23,3% и 30,8% соответственно, $p<0,0001$), что совпало с максимально высоким содержанием вазоконстрикторов ЕТ-1 и АП II. Это указывает на важность процессов эндотелиальной дисфункции в формировании артериальной гипертензии.

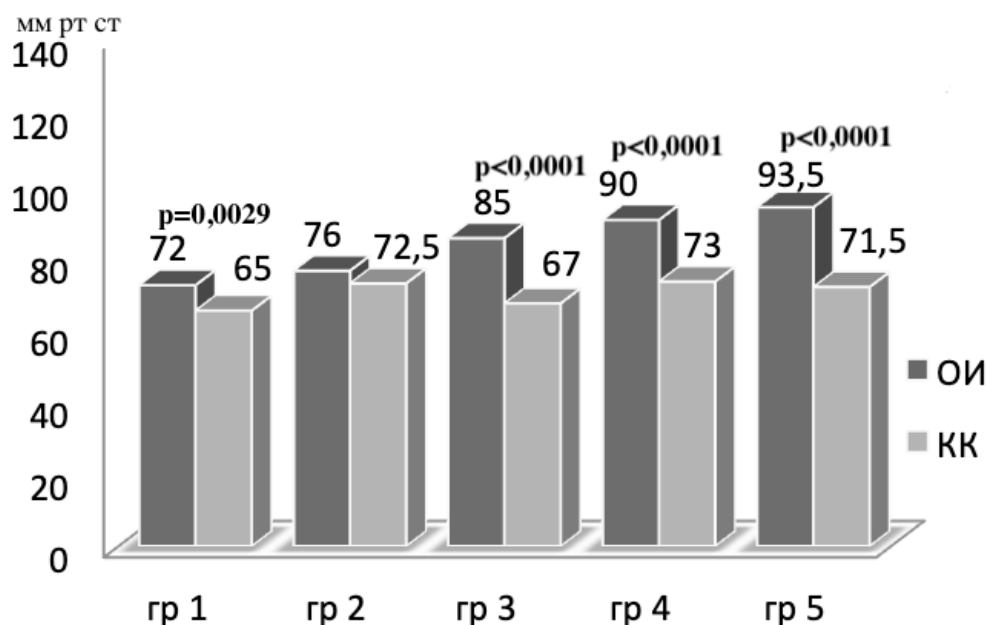


Рисунок 6.2 – Сравнение значений ДАД между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Полученные результаты указывают на зависимость величины показателей ДАД от длительности пребывания в условиях действия факторов ХПСС. Об этом свидетельствуют и результаты проведенного корреляционного анализа, которые указывают на тесную связь между значениями ДАД и длительностью действия ХПСС ($R=0,61$, $p<0,0001$).

Важной характеристикой АД является среднее АД (СрАД), которое представляет собой стабильный интегративный показатель, отражающий реальное гемодинамическое давление в сосудах вне зависимости от колебаний его систолической и диастолической составляющей (Старков Г.А., 2004; Маковеева Е.А., 2013). СрАД в группах контроля составило 88,0 мм рт ст (76,0-94,0). За период исследования цифры СрАД увеличивались с возрастом обследованных (таблица 6.5). Максимальную разницу отметили между гр.1 и гр.5 контроля - 8,19% ($p=0,007$).

Таблица 6.5 – Показатели СрАД (мм рт ст) в группах контроля

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	85,0	81,70	73,0	89,0	78,66	84,74
Гр.2	20	87,0	87,00	77,5	92,7	83,48	90,52
Гр.3	20	86,0	86,09	80,0	91,5	83,70	88,47
Гр.4	20	89,0	88,37	78,0	98,4	84,54	92,19
Гр.5	20	88,5	88,39	82,0	94,5	86,29	90,48

Цифры СрАД в группах ММЛ и ПМ, полученные в ходе исследования, составили 100,1 мм рт ст (86,0-113,0) и были выше значений в контроле на 13,8%, что имело статистическую значимость с $p < 0,0001$. Как и в группах контроля наблюдали увеличение значений СрАД с возрастом обследованных (таблица 6.6), однако, темпы роста были существенно выше у машинистов и помощников. Разница значений между гр.1 и гр.5 составила 18,2% ($p < 0,0001$), что подтверждает влияние факторов ХПСС на формирование артериальной гипертензии.

Таблица 6.6 – Показатели СрАД (мм. рт. ст.) в группах ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	28	89,3	90,66	81,3	100,7	87,92	93,39
Гр.2	29	95,0	95,85	83,3	110,0	92,33	99,37
Гр.3	26	101,7	101,60	89,0	111,3	97,97	105,25
Гр.4	29	105,0	106,10	94,0	115,0	102,62	109,58
Гр.5	28	109,0	107,14	94,0	120,0	102,78	111,50

При сравнении СрАД между ММЛ и ПМ, и контролем статистически значимая разница получена между первыми группами (рисунок 6.3), как свидетельство возникновения вазоконстрикции на фоне высокой продукции кортизола и активации САС. Максимальная разница в показателях СрАД зафиксирована при сравнении значений между гр.4 и гр.5 ($p<0,0001$), которая наблюдается на фоне снижения вазодилататорной функции эндотелия (за счет снижения секреции NO) и существенного роста секреции вазоконстрикторов ET-1 и АТII, как следствие процессов эндотелиальной дисфункции.

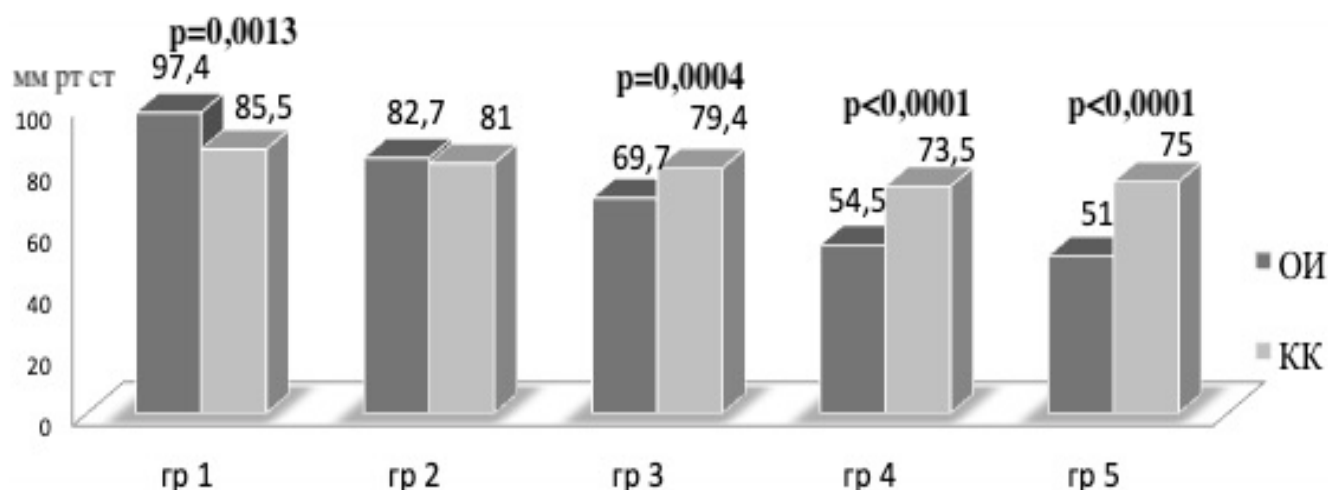


Рисунок 6.3. – Сравнение значений СрАД между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Полученные в процессе исследования результаты позволяют с уверенностью утверждать, что влияние факторов ХПСС приводит к форсированию АГ, что согласуется с имеющимися в литературе данными, которые связывают развитие АГ с действием хронического психологического напряжения, в том числе и производственного (Rosengren A. et al., 2004; Chandola T. et al., 2006; Liu M. et al., 2017). Наблюдение за ММЛ и ПМ показывает, что, несмотря на требовательный профессиональный отбор и отстранение от профессии машинистов и помощников лиц с выявленной сердечно-сосудистой патологией, длительное пребывание в условиях хронического психосоциального

стресса приводит к развитию АГ (рисунок 6.4).

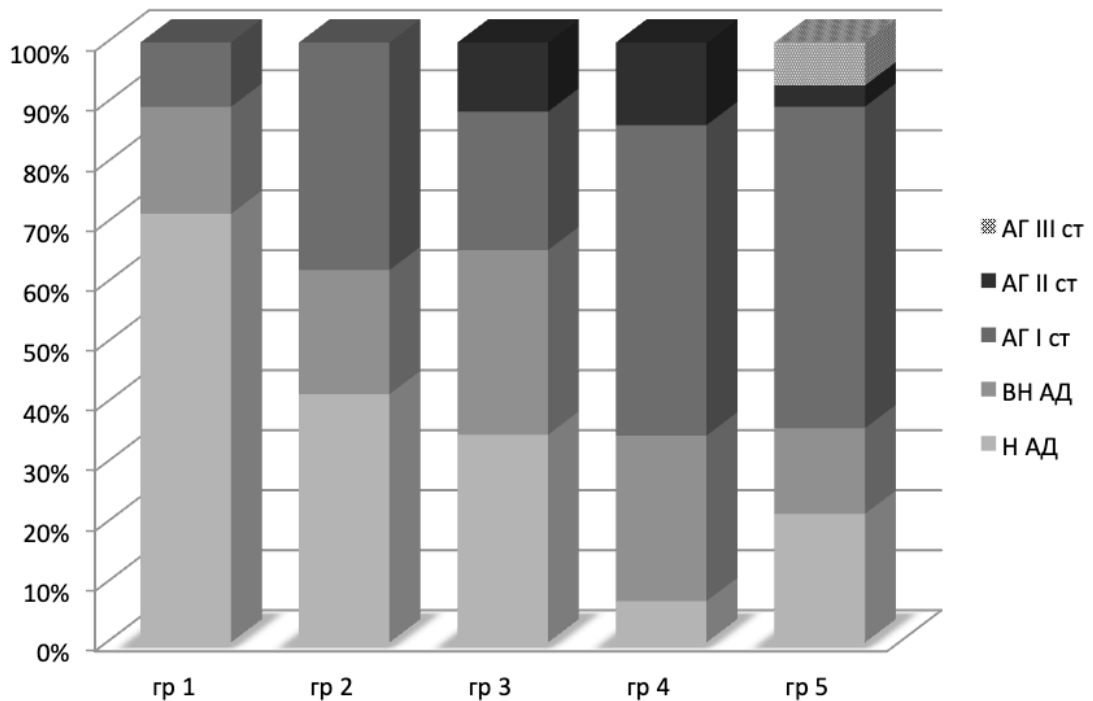


Рисунок 6.4 – Распределение обследованных в группах ММЛ и ПМ в зависимости от категории АГ

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; Н АД – нормальное АД; ВН АД – высокое нормальное АД; АГ I ст – артериальная гипертензия I степени; АГ II ст – артериальная гипертензия II степени; АГ III – артериальная гипертензия III степени

Анализируя данные, полученные в результате проведенной работы, можно констатировать, что наблюдается зависимость развития АГ от длительности действия факторов ХПСС. На ее возникновение оказывают влияние различные факторы. В начальный период хронического действия стрессоров на повышение АД оказывают влияние высокая продукция глюкокортикоидных гормонов, в частности, кортизола, а также активация симпатoadреналовой системы, что приводит к возникновению вазоконстрикции. На более поздних стадиях влияния ХПСС решающая роль в прогрессировании артериальной гипертензии принадлежит эндотелиальной дисфункции с высокой продукцией вазоконстрикторов, в частности, ET-1 и АТII.

ГЛАВА 7. СОСТОЯНИЕ КРОВОТОКА ПО МАГИСТРАЛЬНЫМ АРТЕРИЯМ ГОЛОВЫ И СОСУДАМ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

7.1 Показатели линейной скорости кровотока по общей сонной артерии

Максимальная систолическая (V_s) линейная скорость кровотока (ЛСК) по общим сонным артериям (ОСА) в контроле составила 112,0 см/сек (100,0-127,0). За время наблюдения отмечали постепенное снижение значений V_s ЛСК по ОСА (таблица 7.1), что согласуется с литературными данными о возрастном снижении параметров кровотока (Wu C. et al., 2016). Разница между гр.1 и гр.5 контроля составила 7,5%, что имело статистически значимую разницу ($p=0,03$). Статистически значимую разницу V_s ЛСК в сравнении с гр.1 наблюдали, начиная с гр.3. Различия в V_s ЛСК ОСА между гр.1 и гр.3 контроля составила 9,9% ($p=0,028$), между гр.1 и гр.4 – 11,4% ($p=0,002$).

Таблица 7.1.1 – Значения V_s ЛСК (см/сек) по общим сонным артериям в контроле

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	121,5	118,2	100,5	131,0	112,6	123,7
Гр.2	20	116,0	112,9	88,0	131,5	105,6	120,3
Гр.3	20	110,5	110,5	101,0	118,5	106,9	114,1
Гр.4	20	107,0	109,1	100,0	120,5	105,6	112,5
Гр.5	20	113,0	110,8	99,0	123,5	106,5	115,2

В группах ММЛ и ПМ V_s ЛСК ОСА составила 97,0 см/сек (55,0-134,0), что оказалось на 14,5% ниже в сравнении с контролем. Как и в группах контроля, наблюдали снижение интенсивности кровотока в зависимости от возраста (стажа

работы) обследованных (таблица 7.2). Темпы снижения значений ЛСК были существенно больше в сравнении с контролем. Разница V_s ЛСК между гр.1 и гр.5 ММЛ и ПМ составила 80%, что имело высокую статистическую значимость с $p < 0,0001$. Статистические значимые различия наблюдали между всеми группами машинистов и помощников, за исключением значений между гр.4 и гр.5 ($p = 0,681$).

Таблица 7.1.2. – Значения V_s ЛСК (см/сек) по общим сонным артериям у ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,00	Процентиль 90,00	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	123,1	120,2	95,0	142,0	114,1	126,4
Гр.2	39	108,5	110,9	78,0	133,5	104,4	116,2
Гр.3	30	96,1	90,7	57,5	113,0	82,9	98,1
Гр.4	29	75,8	76,4	55,0	99,0	67,6	84,6
Гр.5	30	68,4	70,4	48,5	96,5	64,2	77,8

При сравнении параметров V_s ЛСК по общим сонным артериям между группами ММЛ и ПМ, и контролем статистически значимую разницу наблюдали, начиная с гр.3 (рисунок 7.1) и до окончания исследования. Более быстрые темпы снижения ЛСК были у ММЛ и ПМ, что позволяет интерпретировать указанный факт как влияние факторов ХПСС. При этом существенное снижение ЛСК у машинистов и помощников совпадает с активностью процессов эндотелиальной дисфункции, а не со временем развития вазоконстрикции, что связано с эластическим, а не мышечным типом строения ОСА.

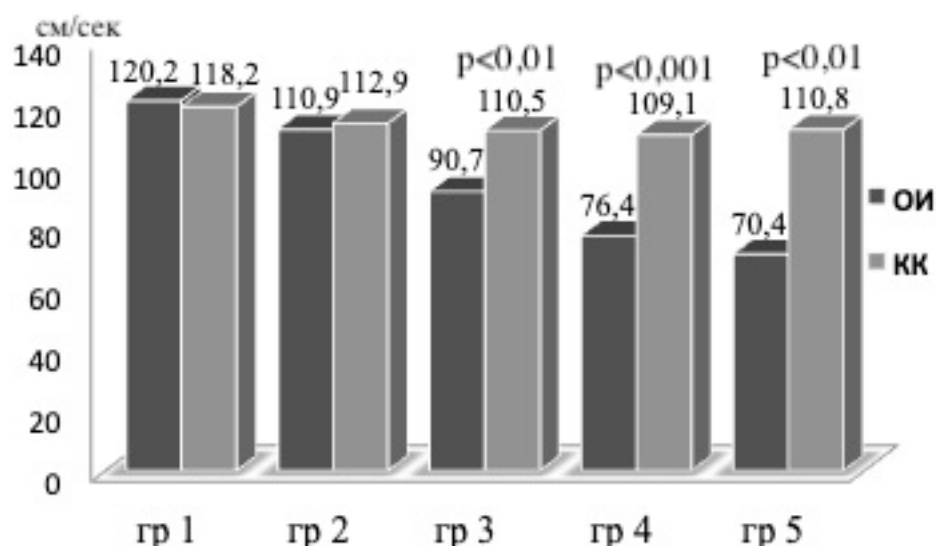


Рисунок 7.1.1 – Сравнение показателей V_s ЛСК по общим сонным артериям между группами ММ и ПМ, и контролем

Диастолическая (V_D) ЛСК по ОСА в группах контроля имела значения 32,0 см/сек (28,0-39,0). Возрастные темпы снижения V_D ЛСК за период наблюдения составили 1,6% ($p=0,081$), что ниже снижения V_s ЛСК и также объясняется эластическим типом строения ОСА (таблица 7.1.3).

Таблица 7.1.3 – Значения V_D ЛСК (см/сек) по общим сонным артериям в контроле

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	32,00	35,25	27,50	46,00	31,89	38,61
Гр.2	20	35,00	33,80	27,00	39,50	31,33	36,27
Гр.3	20	30,50	31,95	28,00	38,50	29,96	33,94
Гр.4	20	31,00	32,10	29,00	38,50	30,48	33,72
Гр.5	20	31,50	32,00	26,50	38,50	29,77	34,23

У машинистов и помощников V_D ЛСК по ОСА составила 24,0 см/сек (18,0-33,0), что на 33,3% ниже значений в контроле. За время исследования максимальное снижение V_D ЛСК составило 60,5% и имело статистически

значимый характер с $p < 0,0001$. Снижение V_D ЛСК было существенно больше в сравнении с контролем, что указывает на влияние факторов ХПСС на показатели ЛСК (таблица 7.1.4).

Таблица 7.1.4. – Значения V_D ЛСК (см/сек) по общим сонным артериям у ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль	Процентиль	ДИ	ДИ
				10,0	90,0	-95,00%	+95,00%
Гр.1	30	30,5	31,4	26,0	37,0	29,9	33,0
Гр.2	39	27,0	27,4	23,0	32,0	26,2	28,5
Гр.3	30	24,0	23,1	19,0	27,0	21,9	24,2
Гр.4	29	19,0	19,9	17,0	22,5	18,6	21,2
Гр.5	30	19,0	19,1	17,0	22,5	18,4	19,8

Проведенный корреляционный анализ подтверждает наличие более высокой положительной корреляции между возрастом обследованных ММЛ и ПМ и параметрами V_D ЛСК ($R=0,7$, $p < 0,0001$, в контроле $R=0,30$, $p=0,002$, при сравнении коэффициентов корреляции $p < 0,0001$). Следует подчеркнуть, что наиболее значимым было снижение V_d ЛСК по общим сонным артериям в гр.4 и гр.5 машинистов и помощников, что совпало с активностью процессов эндотелиальной дисфункции и подтверждалось результатами проведенного корреляционного анализа, при котором получили умеренную положительную корреляцию между секрецией NO и V_D ЛСК по ОСА ($R=0,37$, $p < 0,0001$). В контроле корреляция между указанными факторами отсутствовала ($R=0,06$, $p=0,599$).

При сравнении V_D ЛСК по ОСА между группами ММЛ и ПМ, и контролем статически значимая разница получена, начиная с гр.2 (рисунок 7.1.2). Максимальные различия отмечены между гр.4 и гр.5 машинистов и помощников и аналогичными группами контроля ($p < 0,0001$), что, как мы указывали выше,

может быть связано с активностью процессов эндотелиальной дисфункции. Статистически значимые различия в показателях V_D ЛСК по ОСА между группами машинистов и помощников, и контролем убедительно свидетельствуют о влиянии факторов ХПСС на параметры V_D ЛСК по ОСА.

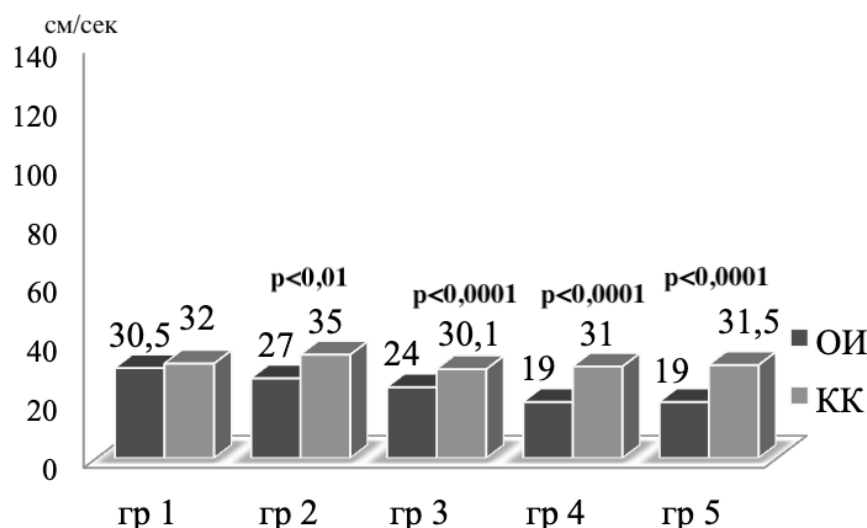


Рисунок 7.1.2 – Сравнение показателей V_D ЛСК по общим сонным артериям между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Средняя (V_m) ЛСК по ОСА у контрольного контингента составила 58,0 см/сек (52,0-68,4). Как и следовало ожидать, происходило снижение значений V_m ЛСК с увеличением возраста обследованных (таблица 7.1.5). Максимальная разница в показателях ЛСК зафиксирована между гр.1 и гр.4 контроля. Она составила 7,9% ($p=0,009$).

Таблица 7.1.5 – Значения V_m ЛСК (см/сек) по общим сонным артериям в контроле

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.1	20	61,2	62,3	51,0	73,0	58,3	66,4
Гр.2	20	61,0	59,5	45,0	69,7	55,5	63,6

Продолжение таблицы 7.1.5

1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.3	20	58,5	58,1	52,4	65,4	55,7	60,4
Гр.4	20	56,7	57,1	52,9	66,4	54,6	59,6
Гр.5	20	57,9	57,9	51,9	64,7	55,3	60,6

У ММЛ и ПМ V_m ЛСК по ОСА была равна 48,7 см/сек (30,7-65,0), что на 19,1% ниже показателей в контроле со статистически значимой разницей $p < 0,0001$. V_m ЛСК у машинистов и помощников снижалась с увеличением стажа работы (таблица 7.6). Разница в значениях была максимальной между гр.1 и гр.5 ММЛ и ПМ, и составила 74,8% со статистически значимой разницей $p < 0,0001$, что выше темпов возрастного снижения V_m ЛСК и еще раз подтверждает негативное влияние факторов ХПСС на V_m ЛСК по ОСА у машинистов и помощников. Максимальные темпы снижения имели место в гр.4 и гр.5.

Таблица 7.1.6 – Значения V_m ЛСК (см/сек) по общим сонным артериям у ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	61,0	60,9	49,9	72,4	57,9	64,0
Гр.2	39	54,0	54,9	41,0	65,7	52,3	57,6
Гр.3	30	47,7	46,1	30,9	55,2	42,2	49,9
Гр.4	29	37,5	38,5	29,9	48,0	34,9	42,0
Гр.5	30	34,9	36,3	27,7	45,0	33,6	38,9

При сравнении значений V_m ЛСК по общим сонным артериям между машинистами и помощниками, и контролем (рисунок 7.1.3) статистически значимая разница наблюдается между группами, начиная с гр.3 и до окончания

исследования. Максимальная разница в значениях ЛСК выявлена между гр.4 и гр.5 ММЛ и ПМ, и соответствующими группами контроля: 51,2% и 66,2% ($p<0,0001$), что, с нашей точки зрения, связано с активностью процессов эндотелиальной дисфункции в этих группах машинистов и помощников.

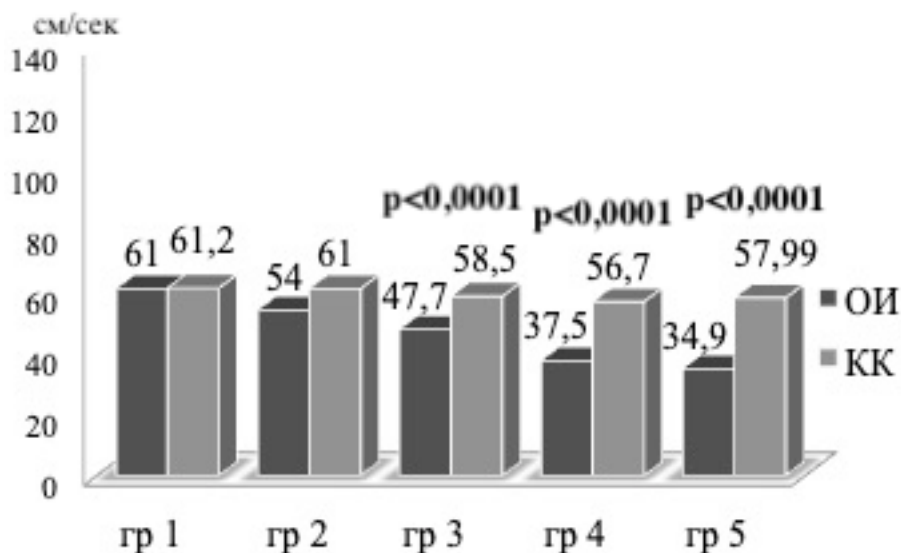


Рисунок 7.1.3. – Сравнение показателей V_m ЛСК по общим сонным артериям между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Проведен анализ значений индексов пульсации Гослинга (IP) и резистентности Пурсело (IR), рассчитанных для оценки функционального состояния сосудистой стенки ОСА. В первые годы действия факторов ХПСС наблюдали статистически значимый рост индексов IR и IP у машинистов и помощников в сравнении с контролем (рисунок 7.1.4 и рисунок 7.1.5). Максимальные значения указанных индексов в проводимом исследовании зафиксированы в гр.2: IR был выше значений в аналогичной группе контроля на 7,4%, IP - на 11,9% в сравнении с аналогичной группой контроля ($p<0,0001$). Начиная с гр.3, происходит постепенное снижение IR и IP с сохранением статистически значимых различий между гр.3 и гр.4 ММЛ и ПМ, и аналогичными группами контроля. В гр.5 машинистов и помощников значения IR и IP

превышают значения в гр.5 контроля, однако эта разница не имеет статистически значимой разницы.

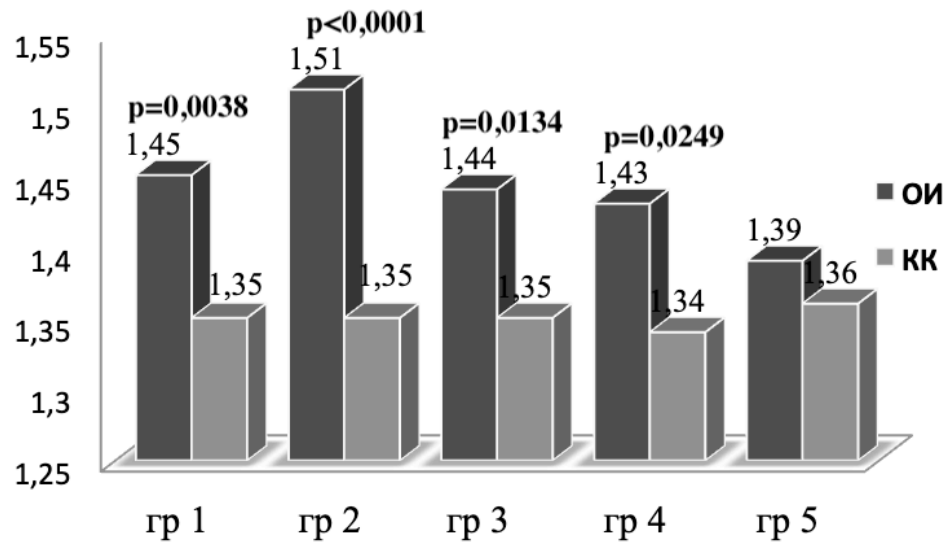


Рисунок 7.1.4. – Сравнение значений индекса IP OSA между ММЛ и ПМ, и контролем

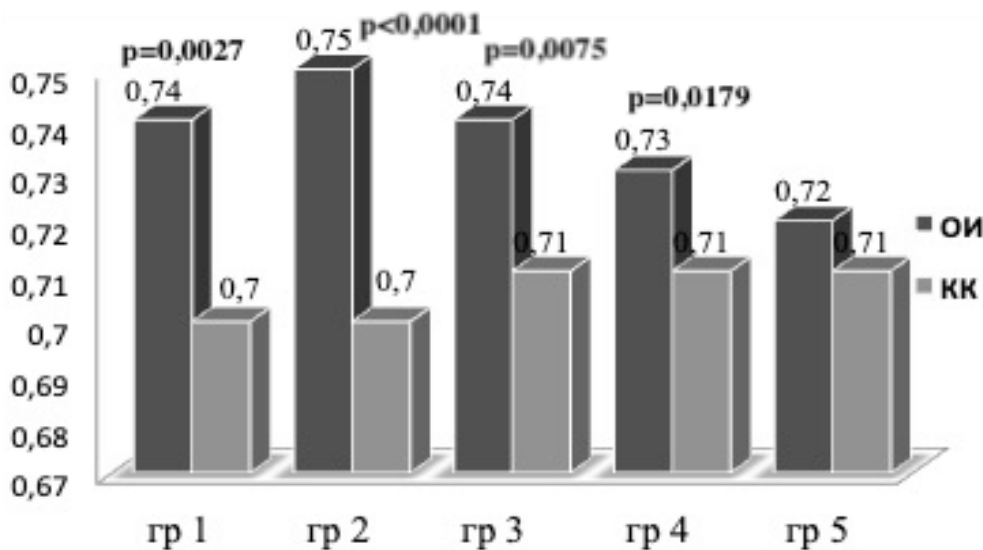


Рисунок 7.1.5 – Сравнение значений индекса IR OSA между ММЛ и ПМ, и контролем

Мы считаем, что полученная динамика изменения индексов IR и IP связана с эластическим типом строения OCA. Согласно литературным данным, в молодом возрасте сосуды эластического типа чувствительны к изменениям концентрации

вазоактивных веществ в крови (Nichols W.W. and Epstein B.J., 2009). Возрастное снижение эластичности ОСА сопровождается уменьшением чувствительности сосудистой стенки к действию эндотелиальных вазорегуляторов (Железкова А.А. и соавт., 2010) и приводит к уравниванию показателей индексов IR и IP между группами ММЛ, ПМ и контролем. Тем не менее, увеличение значений указанных индексов в гр.1 – гр.4 машинистов и помощников свидетельствует о влиянии факторов хронического стресса на функциональное состояние общей сонной артерии.

7.2 Показатели линейной скорости кровотока по внутренней сонной артерии

По внутренней сонной артерии (ВСА) V_s ЛСК в контроле имела значение 89,0 см/сек. За период исследования наблюдали постепенное возрастное снижение V_s ЛСК по ВСА (таблица 7.2.1), которое, однако, было не столь существенным, как V_s ЛСК по ОСА. Максимальное снижение имело место между гр.1 и гр.5 КК, которое составило 5,2% и не имело статистической значимости ($p=0,478$).

Таблица 7.2.1 – Значения V_s ЛСК (см/сек) по внутренним сонным артериям в контроле

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	91,0	90,2	75,0	104,0	84,9	95,3
Гр.2	20	84,5	88,3	68,0	109,5	79,5	96,9
Гр.3	20	88,0	88,2	79,5	99,0	84,4	92,0
Гр.4	20	89,0	86,3	72,0	94,5	81,9	90,5
Гр.5	20	86,5	87,3	75,5	100,5	82,9	91,7

У ММЛ и ПМ V_s ЛСК по ВСА была равна 77,0 см/сек (50,0-107,0), что на 15,6% меньше значений ЛСК в контроле и имело статистическую разницу с $p=0,0003$. Как и в группах контроля наблюдали постепенное снижение V_s ЛСК по ВСА с увеличением возраста обследованных (времени нахождения в условиях ХПСС), однако темпы снижения были существенно выше, чем в контроле (таблица 7.2.2). Так, разница V_s ЛСК между гр.1 и гр.5 машинистов и помощников составила 61,9% с высокой степенью статистической значимости с $p<0,0001$, как свидетельство негативного влияния факторов ХПСС на ЛСК по ВСА у ММЛ и ПМ.

Таблица 7.2.2. – Значения V_s ЛСК (см/сек) по внутренним сонным артериям у ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль	Процентиль	ДИ	ДИ
				10,0	90,0	-95,00%	+95,00%
Гр.1	30	95,5	97,8	72,0	120,0	90,7	104,9
Гр.2	39	88,0	88,0	67,0	107,0	83,3	92,7
Гр.3	30	78,0	76,6	60,5	99,0	71,2	82,0
Гр.4	29	68,0	70,1	48,0	101,5	62,9	77,1
Гр.5	30	59,0	62,3	45,5	91,5	56,2	68,4

При сравнении V_s ЛСК по ВСА между группами ММЛ и ПМ, и контролем статистически значимые различия получены, начиная с гр.3 (рисунок 7.2.1). При этом разница в значениях ЛСК увеличивается пропорционально длительности пребывания машинистов и помощников в условиях действия факторов ХПСС. Так, если разница ЛСК между гр.3 ММЛ и ПМ и аналогичной группой контроля составляет 12,8% ($p=0,0016$), то между гр.5 машинистов и помощников и гр.5 контроля различие составляет уже 46,6% с высоким уровнем статистической значимости ($p<0,0001$). Статистически значимые различия в V_s ЛСК по ВСА приходятся на период интенсивного развития процессов эндотелиальной

дисфункции и повышения уровня АД. Эти два фактора, с нашей точки зрения, оказывают непосредственное влияние на изменение параметров ЛСК в группах обследованных, что подтверждается результатами проведенного корреляционного анализа. Так, получена умеренная положительная корреляция между V_s ЛСК по ВСА и секрецией NO: $R=0,35$, $p<0,0001$ (в контроле $R=0,10$, $p=0,3086$). Также получена умеренная отрицательная корреляция между V_s ЛСК по ВСА и цифрами САД и ДАД у машинистов и помощников машинистов: $R=-0,36$, $p<0,0001$ и $R=-0,49$, $p<0,0001$ (в контроле $R=-0,14$, $p=0,1568$ и $R=-0,19$, $p=0,0578$ соответственно).

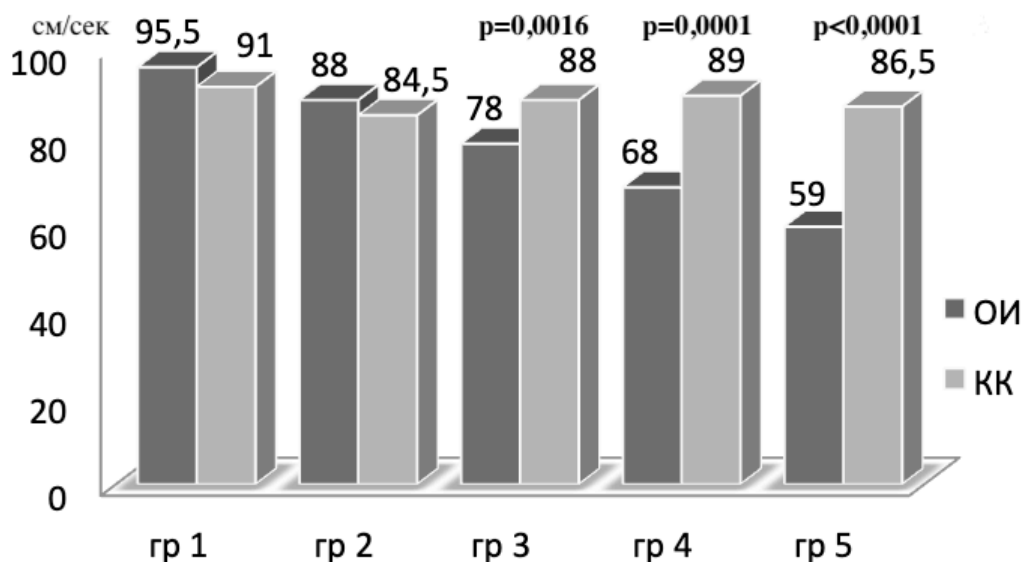


Рисунок 7.2.1 – Сравнение показателей V_s ЛСК по внутренним сонным артериям между группами ММЛ и ПМ, и контролем

В контроле V_D ЛСК по ВСА имела значения 31,0 см/сек (26,0-37,0). За время проведения исследования также наблюдали возрастное снижение V_d ЛСК по ВСА, которое не носило существенного характера. Максимальная разница показателей между гр.1 и гр.5 составила 12,1% (таблица 7.2.3), что не имело статистической значимости ($p=0,061$).

Таблица 7.2.3. – Значения V_D ЛСК (см/сек) по внутренним сонным артериям в контроле

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	32,5	32,5	26,0	38,0	30,1	34,8
Гр.2	20	34,0	32,4	25,0	37,5	29,5	35,2
Гр.3	20	29,5	30,9	27,0	36,0	29,2	32,7
Гр.4	20	30,0	29,9	24,5	35,5	27,9	31,9
Гр.5	20	29,0	29,9	26,0	35,0	28,3	31,5

У ММЛ и ПМ V_d ЛСК по ВСА составила 27,0 см/сек (17,0-36,0), что было ниже цифр в контроле на 14,8% со статистической значимостью $p < 0,0001$. В группах машинистов и помощников снижение V_s ЛСК было более значимым в сравнении с контролем (таблица 7.2.4). Максимальная разница в скорости кровотока зафиксирована между гр.1 и гр.5 и составила 94,4% ($p < 0,0001$). Статистически значимое снижение V_d ЛСК наблюдали уже между гр.1 и гр.2 (16,7%, $p = 0,005$) и эта тенденция сохранилась в дальнейшем. Более значимое снижение V_s ЛСК по ВСА у ММЛ и помощников машинистов в сравнении с контролем свидетельствует о влиянии факторов ХПСС на скорость кровотока.

Таблица 7.2.4. – Значения V_D ЛСК (см/сек) по внутренним сонным артериям у ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.1	30	35,0	34,3	25,5	42,50	31,9	36,7
Гр.2	39	30,0	29,7	23,0	35,00	28,2	31,3

Продолжение таблицы 7.2.4

1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.3	30	24,5	25,4	20,0	33,50	23,7	27,2
Гр.4	29	21,5	22,3	16,0	32,00	20,1	24,5
Гр.5	30	18,0	19,7	15,0	27,50	17,9	21,5

При сравнении V_d ЛСК по ВСА между группами ММЛ и ПМ, и контролем наблюдали статистически значимую разницу ЛСК, начиная с гр.3 (рисунок 7.2.2), где разница с аналогичной группой контроля составила 20,4% с существенной статистически значимой разницей ($p < 0,0001$). Между гр.5 машинистов и помощников, и гр.5 контроля различие составило уже 61,1% ($p < 0,0001$). Как и в случае с V_s ЛСК по ВСА, максимальные отличия V_d ЛСК совпадают с активностью течения эндотелиальной дисфункции и повышением АД у ММЛ и ПМ.

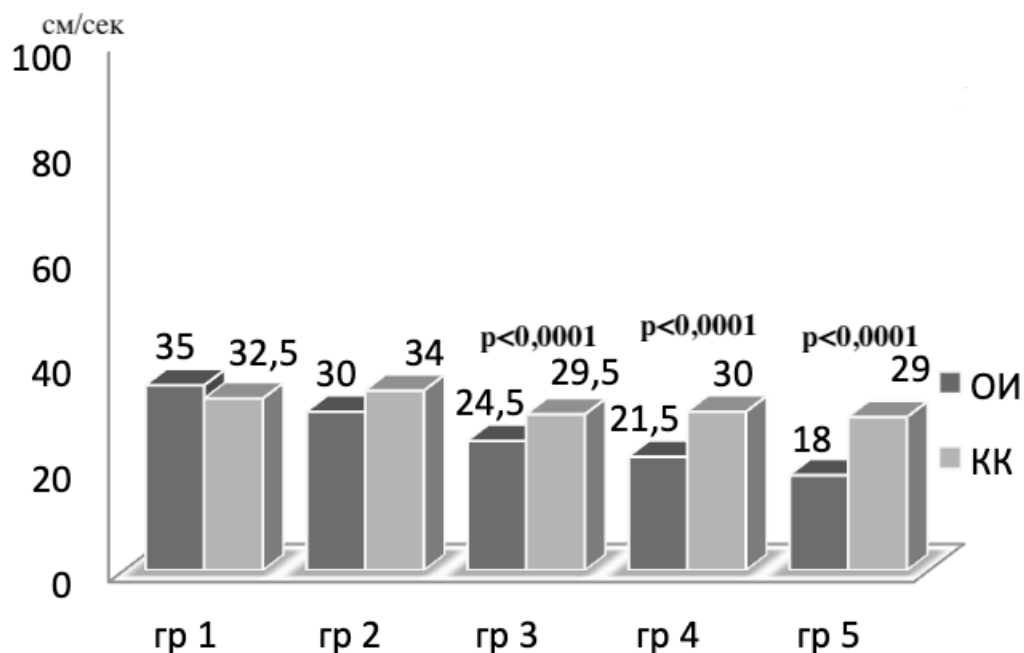


Рисунок 7.2.2 – Сравнение показателей V_d ЛСК по внутренним сонным артериям между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Средняя (V_m) ЛСК по ВСА в контроле составила 50,9 см/сек (40,6-59,0). За период проведения исследования наблюдали возрастное снижение V_m ЛСК по ВСА, которое носило умеренный характер (таблица 7.2.5). Снижение V_m ЛСК между гр.1 и гр.5 составило 15,7% со статистически значимой разницей $p=0,008$.

Таблица 7.2.5 – Значения V_m ЛСК (см/сек) по внутренним сонным артериям и в контроле

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	54,4	52,8	41,5	60,4	49,5	56,0
Гр.2	20	54,5	52,4	39,7	60,0	47,7	57,0
Гр.3	20	49,4	50,0	42,9	56,4	47,6	52,4
Гр.4	20	49,0	48,2	40,0	54,4	45,5	50,9
Гр.5	20	47,0	46,7	41,2	53,5	44,5	48,9

Значения V_m ЛСК по ВСА у ММЛ и ПМ были на уровне 43,7 см/сек (29,0-59,7), что на 16,5% меньше ЛСК в контроле со статистически значимой разницей $p<0,0001$. Как и в группах контроля, фиксировали снижение интенсивности V_m ЛСК по ВСА у машинистов и помощников в зависимости от возраста (стажа работы). Однако темпы снижения были существенно выше, в сравнении с контролем (таблица 7.2.6). Снижение V_m ЛСК по ВСА имело место уже в начале исследования. Так, различия в скорости кровотока между гр.1 и гр.2 машинистов и помощников составили 14,4% ($p=0,0161$). Отмеченная тенденция сохранилась и в дальнейшем. Максимальное снижение кровотока за время наблюдения (между гр.1 и гр.5) составило 75,7% ($p<0,0001$).

Таблица 7.2.6 – Значения V_m ЛСК (см/сек) по внутренним сонным артериям у ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	56,9	55,3	40,7	67,0	51,5	59,2
Гр.2	39	49,7	48,8	37,0	59,0	46,2	51,5
Гр.3	30	41,9	42,5	33,9	55,0	39,6	45,3
Гр.4	30	37,4	38,1	26,9	55,2	34,3	41,9
Гр.5	30	32,4	33,8	25,0	48,5	30,6	37,0

При сравнении V_m ЛСК по ВСА между группами ММЛ и ПМ, и контролем (рисунок 7.2.3) статистически значимые различия имели место, начиная с гр.3.

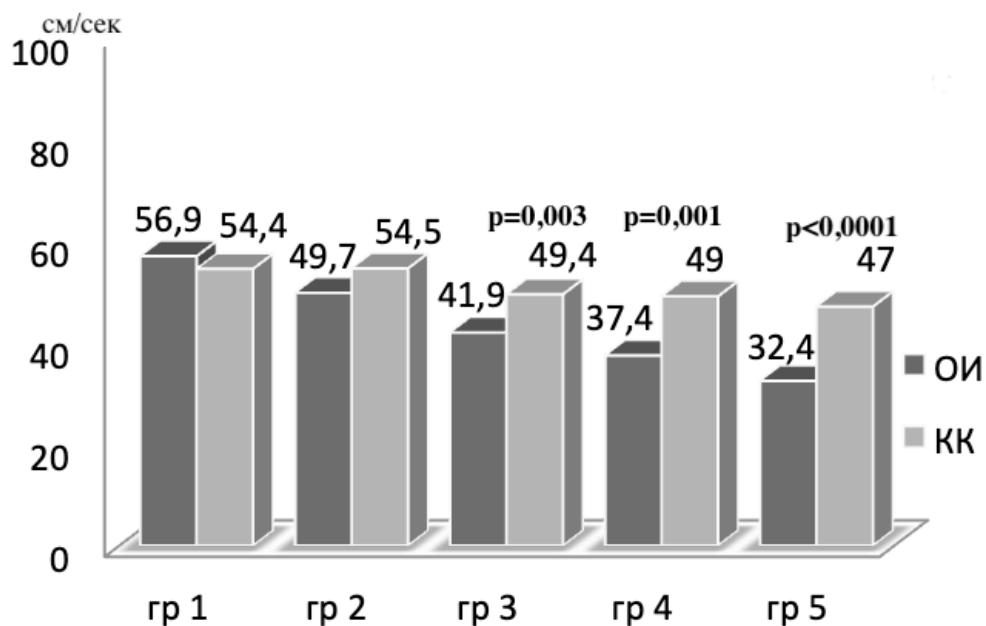


Рисунок 7.2.3 – Сравнение показателей V_m ЛСК по внутренним сонным артериям между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Следует отметить, что темпы снижения V_m ЛСК зависели от длительности действия факторов ХПСС. Если между гр.3 машинистов и помощников, и аналогичной группой контроля различия в интенсивности кровотока составили

17,9% ($p=0,0003$), то между гр.5 ММЛ и ПМ, и гр.5 контроля разница была уже 45,1 ($p<0,0001$). Следует еще раз подчеркнуть, что более выраженная интенсивность снижения V_m ЛСК по внутренним сонным артериям в группах машинистов и помощников приходилась на период возникновения и течения процессов эндотелиальной дисфункции.

Индексы IR и IP в группах контроля имели возрастную тенденцию к снижению. Так, различия в значениях IR между гр.1 и гр.5 составили 4,8% ($p=0,0057$). Индекс IP за период исследования снизился на 8,3% ($p=0,0089$). В группах ММЛ и ПМ, напротив, наблюдали рост показателей индексов Пурсело и Гослинга. Значения индекса IR между гр.1 и гр.5 машинистов и помощников выросли на 6,2% ($p=0,0001$). Увеличение цифр индекса IP было еще более существенным – на 8,7% ($p<0,0001$). С нашей точки зрения, рост значений указанных индексов у ММЛ и ПМ связан с изменением тонуса сосудов, которые, преимущественно, имеют мышечный тип строения. В начале исследования это было связано с воздействием высоких уровней глюкокортикоидов и катехоламинов, впоследствии при формировании эндотелиальной дисфункции – за счет избыточной секреции эндотелиальных вазоконстрикторов и снижения образования оксида азота.

Наши предположения подтверждаются при сравнении значений индексов Пурсело и Гослинга между группами ОИ и контролем (рисунок 7.2.4 и рисунок 7.2.5).

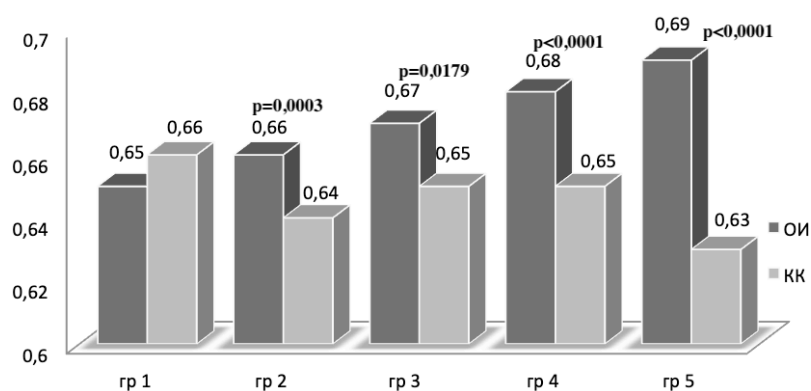


Рисунок 7.2.4 – Сравнение значений индекса IR ВСА между ММЛ и ПМ, и контролем

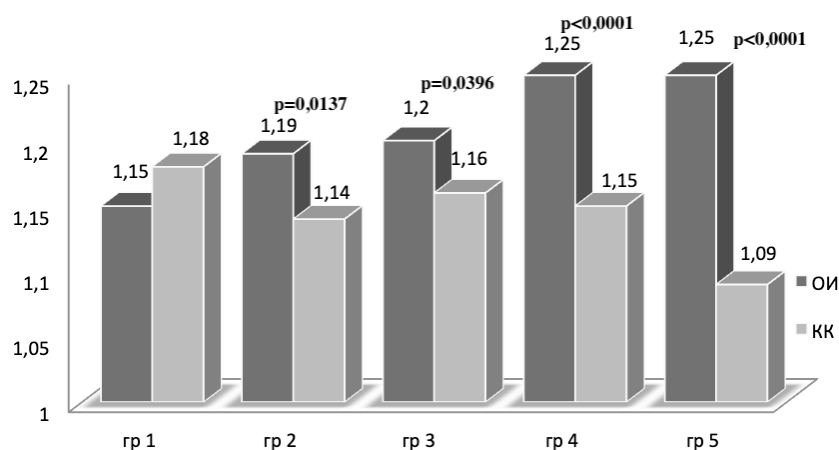


Рисунок 7.2.5 – Сравнение значений индекса IP ВСА между ММЛ и ПМ, и контролем

Если в начале исследования показатели индексов выше в контроле, то, начиная с гр.2, происходит статистически значимый рост значений IR и IP, и они становятся значительно выше в группах ММЛ и ПМ. Указанные различия сохранялись до окончания исследования.

7.3 Показатели линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии

В контроле V_s ЛСК по средней мозговой артерии (СМА) составила 117,0 см/сек (93,5-129). За время проведения исследования наблюдали постепенное снижение V_s ЛСК (таблица 7.3.1), что, согласно литературным данным, носит возрастной характер (Абдуллаев Р.Я. и Сисун Л.А., 2013; Фокин В.Ф. и др., 2017; Wu C. et al., 2016).

Таблица 7.3.1 – Значения V_s ЛСК (см/сек) по средним мозговым артериям в контроле

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.1	20	123,00	125,30	114,00	136,50	120,78	129,82

Продолжение таблицы 7.3.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.2	20	122,00	119,50	98,50	129,00	112,46	126,54
Гр.3	20	117,00	113,85	101,50	126,50	109,13	118,57
Гр.4	20	112,50	108,60	92,50	124,00	102,80	114,40
Гр.5	20	101,50	102,20	85,50	121,50	96,46	107,94

Разница в V_s ЛСК между гр.1 и гр.5 составила 21,2%, что имело статистически значимую разницу с $p=0,0002$. Средние показатели V_s ЛСК по СМА у ММЛ и ПМ были равны 110,5 см/сек (77,5-139,5), что на 5,9% меньше значений в контроле. Не столь существенная разница между V_s ЛСК между ОИ и контролем связана с тем, что в гр.1 ММЛ и ПМ показатели ЛСК были статистически значимо выше ($p=0,0313$) значений в гр.1 контроля. У машинистов и помощников, также как и в контроле, произошло снижение показателей V_s ЛСК по СМА (таблица 7.3.2). Однако степень снижения была существенно больше. Разница в кровотоке между гр.1 и гр.5 составила 62,9% с высокой степенью статистической значимости $p<0,0001$, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии факторов хронического стресса на показатели V_s ЛСК по СМА у ММЛ и ПМ.

Таблица 7.3.2 – Значения V_s ЛСК (см/сек) по средним мозговым артериям у ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	136,00	139,33	110,00	180,00	129,71	148,96
Гр.2	39	119,00	121,21	102,00	139,00	116,38	126,03
Гр.3	30	107,00	107,48	86,00	133,00	100,60	114,36
Гр.4	29	91,00	95,07	73,50	122,00	88,19	101,94
Гр.5	30	83,50	85,73	69,50	100,00	80,88	90,59

Подтверждением неблагоприятного влияния факторов ХПСС являются результаты сравнения V_s ЛСК по СМА между группами ММЛ и ПМ, и контролем. Как упоминалось выше, в гр.1 машинистов и помощников значения ЛСК были статистически значимо выше показателей в аналогичной группе контроля на 10,6% (0,0313). Однако в гр.2 ММЛ и ПМ V_s ЛСК была ниже значений в гр.1 на 14,3% ($p=0,0088$) и ниже показателей в гр.2 контроля на 2,5% ($p=0,7090$). В последующих группах машинистов и помощников сохранились темпы снижения V_s ЛСК по СМА. Между гр.4 ММЛ и ПМ разница в значениях ЛСК с аналогичной группой контроля приобрела статистическую значимость (рисунок 7.2.1).

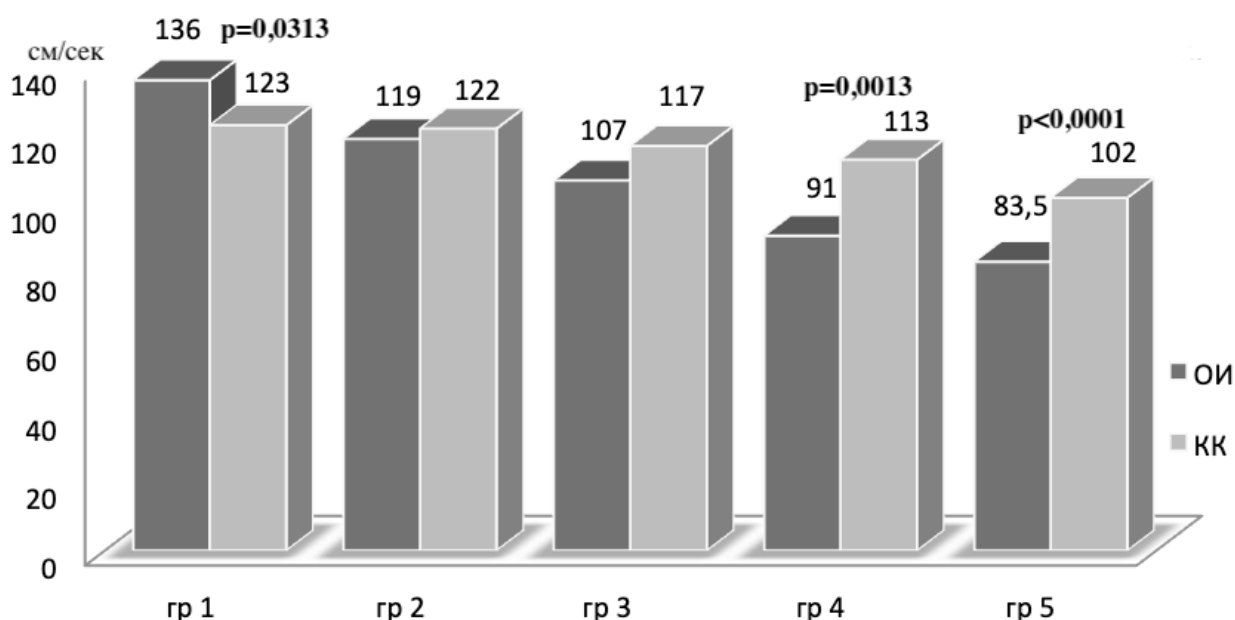


Рисунок 7.2.1 – Сравнение показателей V_s ЛСК по средним мозговым артериям между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Статистически значимая разница V_s ЛСК по СМА между группами ММЛ и ПМ, и контролем приходится на период активности процессов эндотелиальной дисфункции, которые оказывают негативное влияние на состояние кровотока, что подтверждается проведенным корреляционным анализом, который свидетельствует об умеренной положительной корреляции между V_s ЛСК по СМА и продукцией оксида азота ($R=0,35$, $p<0,0001$, в контроле $R=0,14$, $p=0,3026$).

Значения V_D ЛСК по среднемозговой артерии (СМА) в контроле были равны 61,0 см/сек (48,5-71,0). В группах контроля имело место постепенное снижение V_D ЛСК возрастного характера. Разница в скорости кровотока между гр.1 и гр.5 контроля составила 17,4% ($p=0,0025$). (таблица 7.3.3).

Таблица 7.3.3 – Значения V_D ЛСК (см/сек) по средним мозговым артериям в контроле

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	67,5	66,6	54,0	80,0	62,2	70,9
Гр.2	20	61,5	61,4	47,0	72,0	56,8	66,0
Гр.3	20	61,5	62,3	57,5	69,5	59,6	64,9
Гр.4	20	57,0	56,6	43,0	69,5	52,1	61,0
Гр.5	20	57,5	57,2	45,5	66,5	53,3	61,1

Показатели V_D ЛСК по среднемозговой артерии у ММЛ и ПМ составили 52,0 см/сек (31,5-79,0), что было на 17,3% меньше в сравнении с контролем со статистически значимой разницей $p<0,0001$. Как и в группах контроля, наблюдали снижение V_D ЛСК с увеличением длительности наблюдения (таблица 7.3.4), однако темпы снижения ЛСК у машинистов и помощников были существенно выше в сравнении с контролем. Так, снижение ЛСК между гр.1 и гр.2 составило 28,2%, а общее снижение ЛСК между гр.1 и гр.5 машинистов и помощников - в 2,5 раза. С нашей точки зрения, в начальный период действия стрессоров основной причиной снижения ЛСК является высокое содержание в крови глюкокортикоидных гормонов, в частности кортизола, а также катехоламинов. В дальнейшем поддержание вазоспазма обусловлено увеличением образования эндотелиальных вазоконстрикторов на фоне снижения секреции оксида азота.

Таблица 7.3.4. – Значения V_D ЛСК (см/сек) по средним мозговым артериям у ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	79,5	79,7	66,0	98,5	74,9	84,4
Гр.2	39	62,0	61,7	50,0	71,0	59,1	64,4
Гр.3	30	51,0	49,5	38,0	61,0	46,1	52,9
Гр.4	29	39,5	40,8	32,0	52,0	37,6	43,9
Гр.5	30	32,0	32,6	25,5	40,0	30,7	34,5

Подтверждением влияния хронического стресса на V_D ЛСК по СМА являются результаты сравнения скорости кровотока между группами ОИ и контролем. В начале исследования в гр.1 машинистов V_D ЛСК по СМА была статистически значимо выше в сравнении с аналогичной группой контроля ($p=0,0002$). Однако в гр.2 ММЛ и ПМ показатели кровотока были практически сравнимы с данными в гр.2 контроля (рисунок 7.3.2).

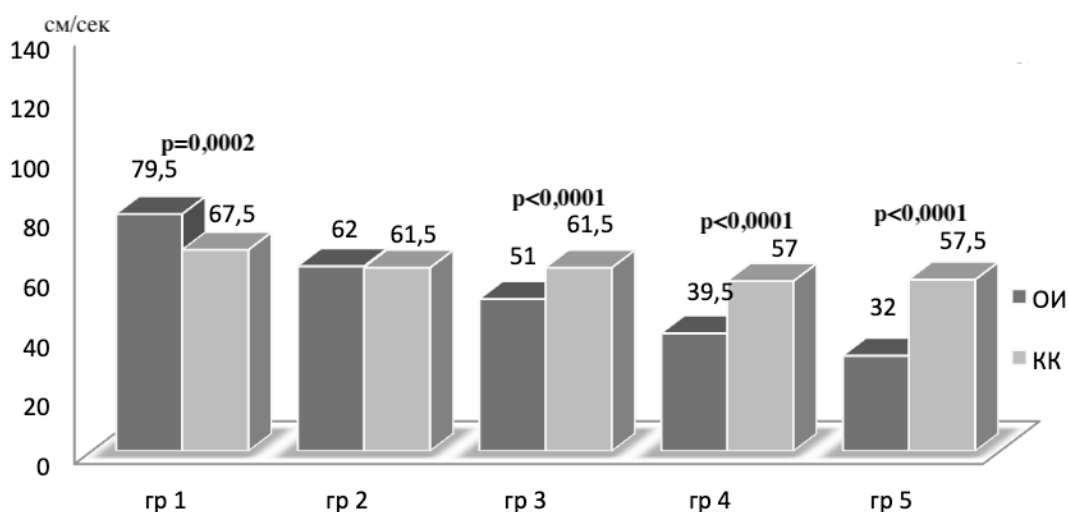


Рисунок 7.3.2 – Сравнение показателей V_D ЛСК по средним мозговым артериям между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Начиная с гр.3 ММЛ и ПМ, V_d ЛСК по СМА были статистически значимо ниже показателей кровотока в аналогичных группах контроля. V_m ЛСК в группах контроля имела значения 79,0 см/сек (63,5-89,6). За период наблюдения отмечалось постепенное снижение V_m (таблица 7.3.5), максимум которого наблюдали между гр.1 и гр.5 и составил 14% ($p=0,0002$).

Таблица 7.3.5. – Значения V_m ЛСК (см/сек) по средним мозговым артериям в контроле

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	85,5	86,1	74,3	98,4	81,8	90,5
Гр.2	20	81,0	80,4	58,7	91,3	75,1	85,8
Гр.3	20	79,4	79,3	73,4	86,5	76,7	82,0
Гр.4	20	73,5	73,8	60,0	86,0	69,4	78,2
Гр.5	20	75,0	72,5	62,0	80,2	69,0	75,9

У ММЛ и ПМ V_m ЛСК составила 72,0 см/сек (47,9-89,6) и была на 9,7% меньше в сравнении с результатами в контроле, что имело статистическую значимость с $p=0,0018$. Как и в контроле, отмечается постепенное снижение интенсивности ЛСК (таблица 7.3.6).

Таблица 7.3.6 – Значения V_m ЛСК (см/сек) по средним мозговым артериям у ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.1	30	97,4	99,5	81,9	125,0	93,4	105,6
Гр.2	39	82,7	81,5	67,0	93,0	78,1	84,8

Продолжение таблицы 7.3.6

1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.3	30	69,7	68,7	54,0	85,0	64,2	73,2
Гр.4	29	54,5	58,8	45,9	75,0	54,6	63,0
Гр.5	30	51,0	50,1	41,0	57,4	47,6	52,6

Однако темпы снижения V_m ЛСК у машинистов и помощников существенно выше, чем в контроле, что свидетельствует о влиянии факторов хронического стресса на показатели линейной скорости кровотока.

При сравнении цифр V_m ЛСК между группами машинистов помощников, и контролем наблюдали более высокие значения скорости кровотока в гр.1 ММЛ и ПМ в сравнении с аналогичной группой контроля со статистически значимой разницей $p=0,0013$ (рисунок 7.3.3).

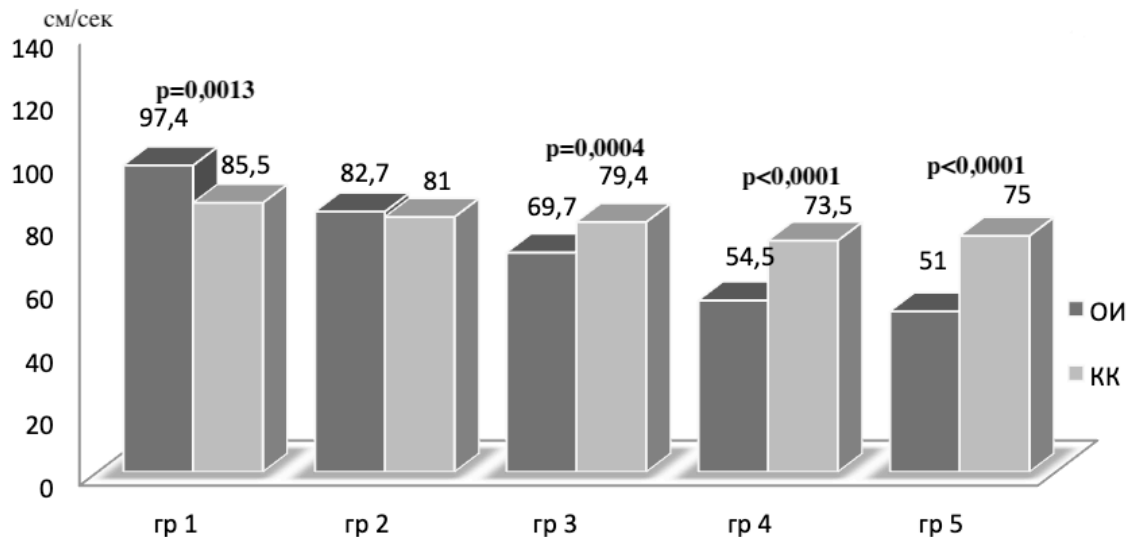


Рисунок 7.3.3 – Сравнение показателей V_m ЛСК по средним мозговым артериям между группами ММЛ и ПМ, и контролем

В гр.2 машинистов и помощников показатели ЛСК отличались несущественно от значений в гр.2 контроля. Начиная с гр.3 и в последующих группах, отмечалось прогрессирующее статистически значимое снижение V_m

ЛСК у ММЛ и ПМ в сравнении с аналогичными группами контроля. Как указывалось выше, мы считаем причиной столь существенного снижения скорости кровотока течение процессов эндотелиальной дисфункции.

Индекс Пурсело в группах контроля имел значение 0,69 (0,5-0,86). За период наблюдения отметили постепенное его снижение (рисунок 7.3.4) с разницей между гр.1 и гр.5 - 8% ($p=0,0641$). Индекс Гослинга в контроле имел показатель 0,47 (0,39-0,54) и за время наблюдения имел тенденцию к повышению (на 2-3%), однако в гр.5 снизился до 0,44 (6,8% между гр.1 и гр.5, $p=0,0859$) (рисунок 7.3.5). Полученные изменения в значениях индексов IP и IR, возможно, связаны с возрастными изменениями эластичности сосудистой стенки (Ефимов А.А., 2011).

Динамика изменения индексов IP и IR у ММЛ и ПМ в период исследования была стабильной и имела тенденцию к увеличению. Так, индекс Пурсело вырос на 69,7% ($p<0,0001$), а рост значений индекса Гослинга составил 48,8% ($p<0,0001$). Соответственно, при сравнении индексов IP и IR между контролем, ММЛ и ПМ они были существенно выше у машинистов и помощников. Индекс IP имел значения 0,8 (0,6-1,1) и на 15,9% ($p<0,0001$) был выше по сравнению с контролем. Индекс IR был равен 0,52 (0,43-0,64) и превышал цифры в контроле на 18,2% с высоким уровнем статистической значимости ($p<0,0001$).

При сравнении значений индексов IP и IR между группами ММЛ и ПМ, и контролем статистически значимую разницу наблюдали уже в начале исследования (в гр.1). Индекс IP был ниже значений в аналогичной группе контроля на 1,5% ($p=0,0010$) (рис. 7.3.4), а индекс IR был ниже на 9,3% ($p=0,0004$) (рис.7.3.5). Между вторыми группами обследованных статистически значимой разницы в параметрах индексов не определялось. Начиная с гр.3 ММЛ и ПМ, индексы IP и IR были статистически значимо выше показателей в аналогичных группах контроля ($p<0,0001$ и $p<0,0001$). В дальнейшем значения индексов в группах машинистов и помощников продолжали увеличиваться.

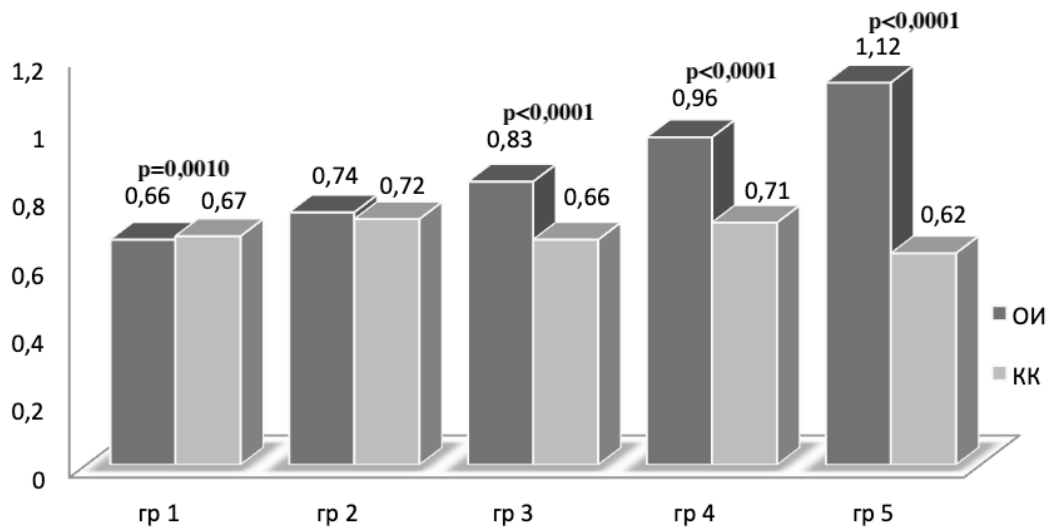


Рисунок 7.3.4 – Сравнение значений индекса IP СМА между ММЛ и ПМ, и контролем

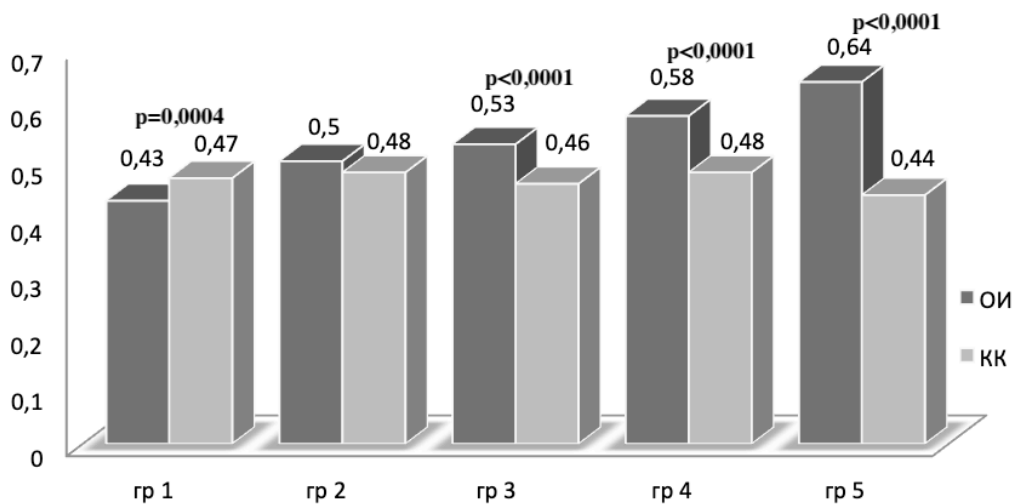


Рисунок 7.3.5. – Сравнение значений индекса IR СМА между ММЛ и ПМ, и контролем

Анализ изменений индексов Гослинга и Пурсело средних мозговых артерий свидетельствует, что в группах контроля на фоне снижения кровотока происходит постепенное уменьшение указанных индексов, что характерно для возрастных изменений в сосудах (Филатова О.В. и Сидоренко А.А., 2015). В тоже время IR у машинистов и помощников вырос на 48,8%, а IP - на 69,7%, что носило статистически значимый характер. Учитывая мышечный тип строения СМА, рост индексов, свидетельствующий об увеличении периферического сосудистого сопротивления (что особенно заметно в гр.4 и гр.5 ММЛ и ПМ), протекающий в

условиях развития и течения процессов эндотелиальной дисфункции, с уверенностью можно связать с действием высоких уровней эндотелиальных сосудосуживающих пептидов на фоне снижения биодоступности оксида азота.

Полученные в результате проведенного исследования данные, указывающие на изменения упруго-эластических характеристик исследуемых сосудов, отображением которых является увеличение индексов Гослинга и Пурсело и снижение ЛСК, особенно V_d , позволяют предположить возможность формирования хронической гипоперфузии мозга и снижения функциональных возможностей регуляции мозгового кровотока (Стороженко и соав., 2009, Yu et al, 2012).

ГЛАВА 8. ОБМЕН ХОЛЕСТЕРИНА, РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДОВ И СЕРДЦА, ОБЩИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

8.1 Обмен холестерина и его фракций под действием факторов ХПСС

Атеросклеротическое поражение сосудистой системы является ведущим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний. Важной причиной развития атеросклероза является дислипидемия с высокими уровнями холестерина липопротеидов низкой плотности (Вербовой А.Ф. и др, 2018; Емелькина В.В. и Карасов И.А., 2018). Согласно литературным данным высокие уровни глюкокортикоидных гормонов оказывают влияние на содержание холестерина в крови посредством активирующего влияния на липопротеинлипазы, что приводит к усилению процессов липолиза жировой ткани (Arnaldi G. et al., 2010; Konstandi M. et al., 2013). Кроме того, глюкокортикоидные гормоны замедляют метаболизм холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛНП) за счет снижения темпов деградации аполипопротеина В (Macfarlane D.P. et al., 2008).

Содержание общего холестерина (ОХ) у контрольного контингента составило 4,0 ммоль/л (3,2-5,1). За период наблюдения отмечалось постепенное увеличение количества ОХ в крови с максимумом в гр.3 (таблица 8.1.1). Разница между гр.1 и гр.3 составила 15,6% со статистически значимой разницей с $p=0,0419$. В гр.4 вновь наблюдали снижение цифр ОХ с некоторым ростом в гр.5. Полученные результаты согласуются с литературными данными о динамике возрастного содержания холестерина в крови (Никитин Ю.П. и др., 2012).

Таблица 8.1.1 – Содержание общего холестерина (ммоль/л) в группах контроля

Группы	N	Ме	М	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	3,59	3,76	2,31	4,96	3,29	4,23
Гр.2	20	3,77	3,99	2,60	5,20	3,53	4,47
Гр.3	20	4,15	4,08	3,17	5,01	3,75	4,42
Гр.4	20	4,00	4,16	3,40	5,24	3,85	4,47
Гр.5	20	4,13	4,19	3,55	4,99	3,95	4,43

Уровень ОХ у ММЛ и ПМ имел значения 4,5 ммоль/л (2,9-6,0), что было на 10,6% больше в сравнении с контролем и имело статистически значимую разницу с $p=0,0002$. За время исследования отмечался неуклонный рост содержания ОХ у машинистов и помощников (таблица 8.1.2). Разница в концентрации холестерина между гр.1 и гр.5 ММЛ и ПМ составила 88,6% с высоким уровнем статической значимости $p<0,0001$.

Таблица 8.1.2. – Содержание общего холестерина (ммоль/л) в группах ММЛ и ПМ

Группы	N	Ме	М	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	3,08	3,08	2,24	3,61	2,83	3,32
Гр.2	39	4,12	4,16	2,60	5,59	3,82	4,49
Гр.3	31	4,81	4,62	3,30	5,77	4,29	4,94
Гр.4	30	5,23	5,01	3,57	6,13	4,61	5,39
Гр.5	30	5,81	5,73	4,55	6,74	5,45	6,02

При сравнении содержания ОХ между группами ОИ и контролем (рисунок 8.1.1) его уровень в гр.1 машинистов и помощников был статистически значимо ниже соответствующей группы контроля ($p=0,0055$). В гр.2 уровень холестерина у ММЛ и ПМ был выше на 9,3% показателей в гр.2 контроля, однако эта разница не носила статистической значимости ($p=0,5481$). Более высокие темпы роста показателей содержания ОХ у машинистов и помощников сопровождались статистически значимой разницей в их концентрации, начиная с гр.3 ($p=0,0495$) и до окончания исследования. Максимальная разница в концентрации ОХ у ММЛ и ПМ, и контролем была между пятыми группами и составила 41,5% со статистически значимой разницей $p<0,0001$.

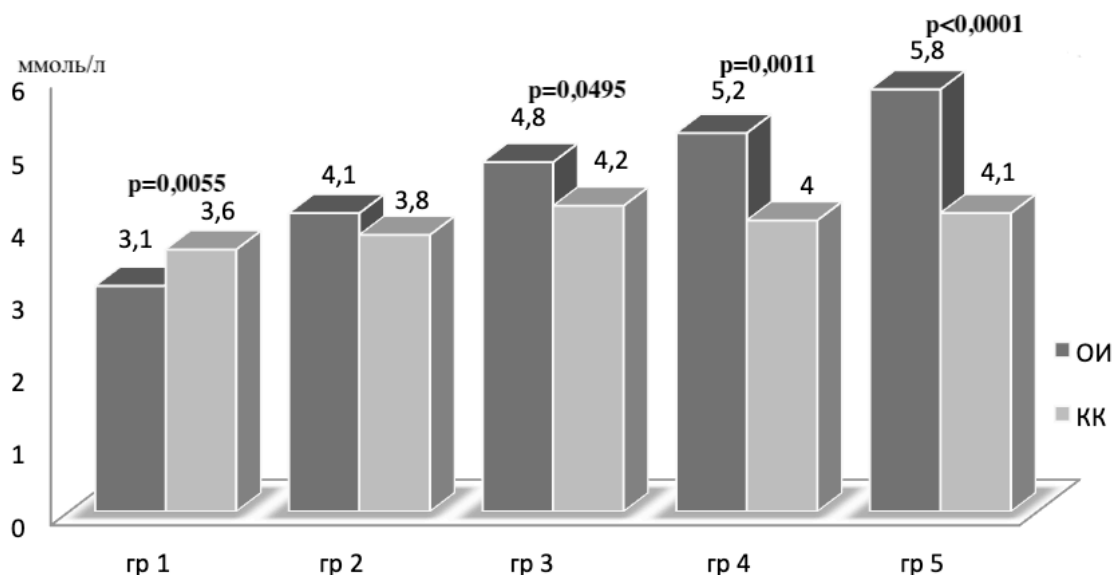


Рисунок 8.1.1 – Сравнение содержания ОХ между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Таким образом, более высокие темпы увеличения содержания ОХ у машинистов и помощников в сравнении с контролем позволяют утверждать о влиянии факторов хронического стресса на концентрацию ОХ. Одной из вероятных причин этого является избыточная продукция глюкокортикоидных гормонов, которые синтезируются из холестерина. Содержание холестерин липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) в контроле составило 2,2 ммоль/л (1,4-3,2). За время наблюдения наблюдалось незначительное увеличение содержания ХЛПНП в гр.2 и гр.3 КК по отношению к гр.1 на 11,1% и на 22,2%

соответственно ($p=0,3603$ и $p=0,0418$). В гр.4 и гр.5 контроля концентрация ХЛПНП существенно не изменялась (таблица 8.1.3).

Таблица 8.1.3. – Содержание ХЛПНП (ммоль/л) в группах контроля

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	1,8	1,9	1,2	2,8	1,6	2,2
Гр.2	20	2,0	2,4	1,2	3,5	2,0	2,8
Гр.3	20	2,2	2,3	1,5	3,1	1,9	2,6
Гр.4	20	2,2	2,4	1,7	3,2	2,1	2,6
Гр.5	20	2,2	2,3	1,9	3,0	2,1	2,6

Уровень ХЛПНП в крови у машинистов и помощников имел значение 2,8 ммоль/л (1,3-4,1), что было на 27,3% больше значений в контроле с высоким уровнем статистической значимости ($p=0,0020$). В отличие от контрольного контингента, содержание ХЛПНП в крови у машинистов и помощников (таблица 8.1.4) за период исследования выросло более, чем в 2,4 раза ($p<0,0001$), что является убедительным свидетельством влияния факторов хронического стресса на обмен ЛПНП. Предположение подтверждается результатами проведенного корреляционного анализа, который выявил умеренную положительную корреляцию между ХЛПНП и уровнем кортизола в крови: $R=0,23$ с $p=0,0038$ (в контроле $R=-0,04$ с $p=0,6402$).

Таблица 8.1.4 – Содержание ХЛПНП (ммоль/л) в группах ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.1	30	1,6	1,6	1,2	2,2	1,5	1,8

Продолжение таблицы 8.1.4

1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.2	39	2,6	2,6	1,6	3,8	2,3	2,8
Гр.3	31	3,2	2,8	1,5	3,6	2,5	3,1
Гр.4	30	3,2	2,8	1,2	3,8	2,5	3,2
Гр.5	30	3,9	3,5	1,8	4,5	3,2	3,9

При сравнении уровней ХЛПНП между группами ММЛ и ПМ, и контролем в гр.1 машинистов и помощников концентрация ХЛПНП была на 12,5% ниже по сравнению с аналогичной группой контроля (рисунок 8.1.2), однако указанная разница не обладала статистической значимостью ($p=0,1781$). Уровень ХЛПНП в гр.2 ММЛ и ПМ был уже выше его содержания в гр.2 контроля на 30%, однако указанная разница не носила статистически значимый характер ($p=0,5643$). Начиная с гр.3, различия в содержании ХЛПНП между машинистами и помощниками, и контролем приняли статистически значимый характер, что указывает на влияние ХПСС на обмен ХЛПНП.

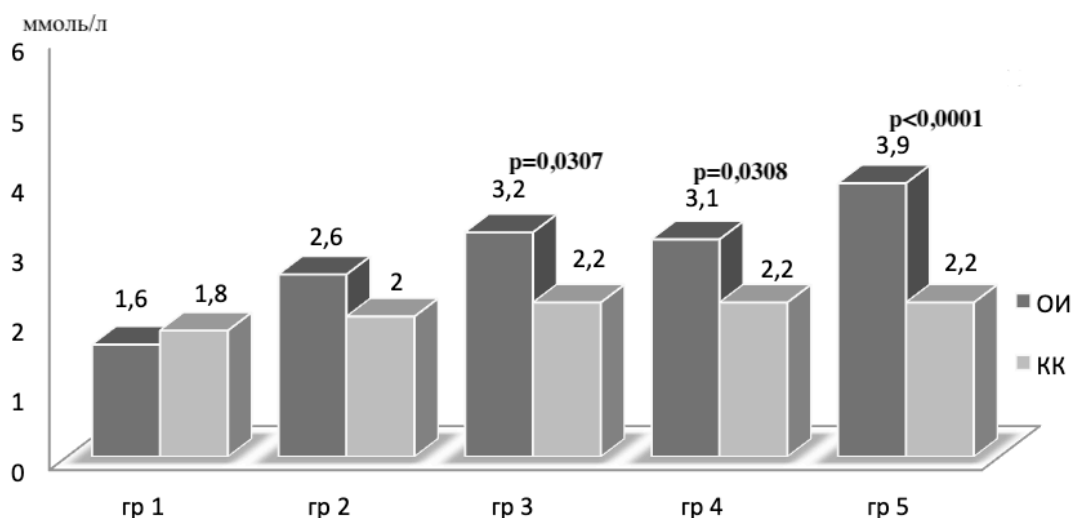


Рисунок 8.1.2 – Сравнение содержания ХЛПНП между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП) в контроле составило 1,1 ммоль/л (0,9-1,2). В группах контроля концентрация

ХЛПВП была достаточно стабильной и практически сохранялась на одном уровне (таблица 8.1.5).

У ММЛ и ПМ уровень ХЛПВП был равен 1,2 ммоль/л (0,85-1,5), что было на 9,1% больше в сравнении с контролем. Указанная разница не носила статистически значимого характера ($p=0,0724$).

Таблица 8.1.5 – Содержание ХЛПВП (ммоль/л) в группах контроля

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	1,1	1,1	0,8	1,2	1,0	1,2
Гр.2	20	1,2	1,1	0,9	1,3	0,9	1,2
Гр.3	20	1,1	1,1	0,9	1,2	1,1	1,2
Гр.4	20	1,2	1,1	0,9	1,3	1,1	1,2
Гр.5	20	1,1	1,1	0,9	1,2	1,1	1,2

В группах ММЛ и ПМ содержание ХЛПВП на протяжении исследования было достаточно стабильным и статистически значимых различий между группами не выявлено (таблица 8.1.6).

Таблица 8.1.6 – Содержание ХЛПВП (ммоль/л) в группах ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.1	30	1,2	1,2	0,8	1,6	1,1	1,3
Гр.2	39	1,2	1,2	0,8	1,5	1,1	1,2

Продолжение таблицы 8.1.6

1	2	3	4	5	6	7	8
Гр.3	31	1,2	1,2	1,0	1,4	1,1	1,3
Гр.4	30	1,1	1,1	0,8	1,4	1,0	1,2
Гр.5	30	1,2	1,2	0,9	1,8	1,1	1,4

При сравнении концентрации ХЛПВП между группами машинистов и помощников, и контролем статистически значимых различий не получено (рисунок 8.1.3), что свидетельствует об отсутствии влияния факторов хронического стресса на обмен ХЛПВП.

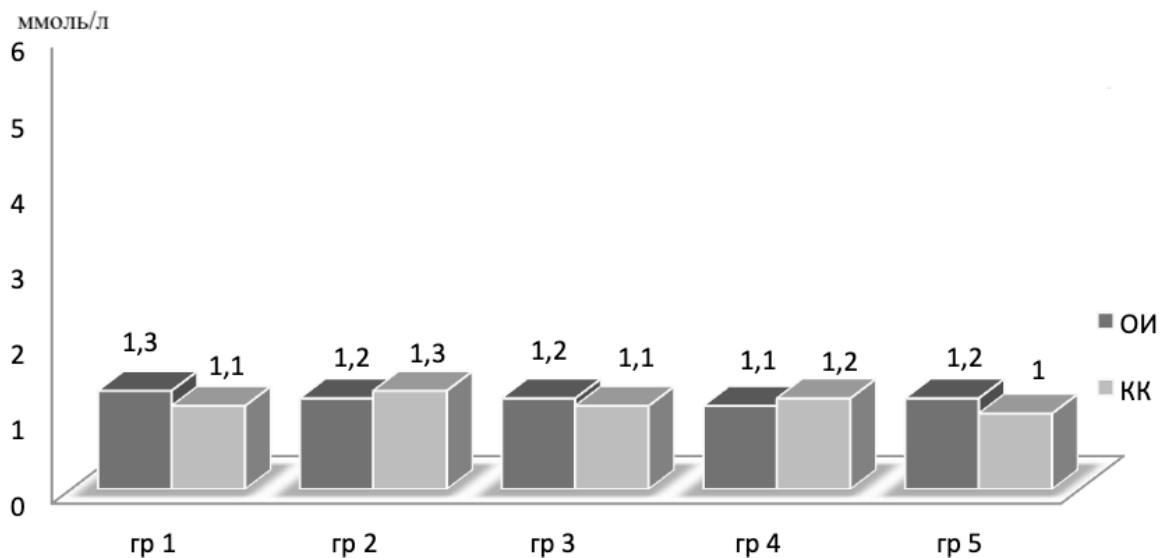


Рисунок 8.1.3. – Сравнение содержания ХЛПВП между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о влиянии факторов хронического психосоциального стресса на обмен холестерина, преимущественно на обмен ХЛПНП, что согласуется с имеющимися в доступной литературе клиническими и экспериментальными работами (Гарганеева Н.П., 2008; Diaconu C. et al., 2011; Devaki M. et al., 2013). Как упоминалось выше, этот факт во многом связан с избыточной продукцией глюкокортикоидных гормонов, оказывающих влияние на процессы липолиза и деградации ХЛПНП.

Как известно, ХЛПВП являются строительным материалом для секреции глюкокортикоидов корой надпочечников (Rodríguez-Sureda V. et al., 2007). Отсутствие существенных колебаний ХЛПВП в проведенном исследовании может являться результатом сбалансированности процессов липолиза и использования ХЛПВП в процессе синтеза глюкокортикоидов.

8.2 Влияние ХПСС на ремоделирование общей сонной артерии по результатам изучения комплекса интима-медиа

Известно, что ремоделирование сосудов и сердца представляет собой компенсаторную реакцию на изменения центральной гемодинамики, нарушения секреторной функции эндотелия (Гончар А.В. и соавт., 2013). Процесс ремоделирования связывают с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (Григоричева Е.А. и соавт., 2011). В систему биологических маркеров раннего и бессимптомного атеросклероза входит оценка изменений толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА) (Танашян М.М. и соавт., 2015). Проведенные многочисленные исследования указывают на целесообразность использования ультразвукового исследования КИМ ОСА в качестве маркера риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Eleid M.F. et al., 2010; Baldassarre D. et al., 2012; Eikendal A.L. et al., 2015). Исходя из накопленных данных, Европейское общество гипертензии / Европейское общество кардиологов рекомендует в качестве маркера поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии считать толщину КИМ ОСА более 0,9 мм или наличие атеросклеротической бляшки (ESH/ESC, 2013). Результаты опубликованных экспериментальных исследований свидетельствуют о способности факторов хронического стресса вызывать ремоделирование артерий мышечного типа (Румянцев Е.Е., 2014).

У контрольного контингента размеры КИМ ОСА составили 0,63 мм (0,48-0,8). За период наблюдения отмечали постепенное увеличение толщины КИМ ОСА в группах контроля (таблица 8.2.1), что согласуется с литературными

данными об увеличении размеров КИМ ОСА в старших возрастных группах, в большей степени у мужчин (Ciccione M.M. et al., 2011; Loizou C.P. et al., 2011). Разница размеров между гр.1 и гр.5 КК составила 27,9% со статистически значимой разницей $p=0,0001$. Максимальные темпы роста толщины КИМ ОСА в контроле происходили в возрасте после 35 лет (гр.4 и гр.5 контроля). До достижения возраста 35 лет во временные отрезки, равные 5 годам, прирост размеров КИМ составлял около 3,4%, после 35 лет увеличение толщины КИМ каждые пять лет составило 9,4%.

Таблица 8.2.1 – Размеры КИМ ОСА (мм) в группах контроля

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	0,61	0,59	0,55	0,61	0,57	0,61
Гр.2	20	0,61	0,61	0,49	0,77	0,56	0,66
Гр.3	20	0,61	0,64	0,54	0,80	0,58	0,69
Гр.4	20	0,70	0,70	0,59	0,80	0,66	0,74
Гр.5	20	0,78	0,76	0,65	0,82	0,73	0,79

У ММЛ и ПМ толщина КИМ ОСА была равна 0,62 мм (0,53-0,8) и практически не отличалась от размеров в контроле и не имела статистической значимости ($p=0,2695$). Как и в контроле, в группах машинистов и помощников отмечали рост размеров КИМ ОСА в зависимости от длительности наблюдения (таблица 8.2.2). За период наблюдения толщина КИМ ОСА выросла на 60,8%.

Таблица 8.2.2 – Размеры КИМ ОСА (мм) в группах ММЛ и ПМ

Группы	N	Ме	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	0,51	0,52	0,44	0,63	0,49	0,55
Гр.2	39	0,54	0,57	0,48	0,75	0,54	0,60
Гр.3	30	0,57	0,62	0,47	0,77	0,57	0,66
Гр.4	30	0,80	0,78	0,58	0,96	0,72	0,84
Гр.5	30	0,82	0,84	0,69	1,12	0,79	0,89

Следует отметить, что в гр.1 машинистов и помощников размер КИМ ОСА был меньше значений в контроле на 16,4%, что имело статистическую значимость с $p=0,0025$ (рисунок 8.2.1). В гр.2 различия в параметрах КИМ ОСА между машинистами и помощниками, и контролем сократились до 11,1% ($p=0,1203$). В гр.3 разница в толщине КИМ ОСА между ММЛ и ПМ, и контролем сократилась до 7% ($p=0,6063$), что указывает на более высокие темпы прироста размеров КИМ ОСА у ММЛ и ПМ на фоне действия факторов хронического стресса.

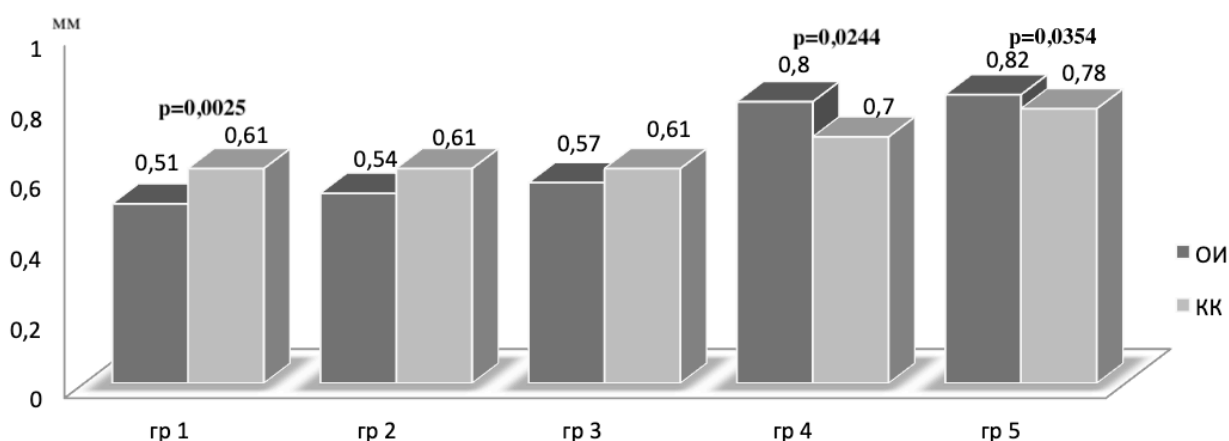


Рисунок 8.2.1. – Сравнение толщины КИМ ОСА в группах ММЛ и ПМ, и контроле

В гр.4 машинистов и помощников отмечался самый существенный прирост значений КИМ ОСА. Он составил 40,4% в сравнении с гр.3, при этом разница в значениях между гр.4 ММЛ и ПМ, и аналогичной группой контроля составила 14,3% и приобрела статистически значимую разницу ($p=0,0244$). В гр.5 машинистов и помощников сохранилась тенденция к увеличению размеров КИМ ОСА и разница с гр.5 контроля составила 5,1% и также имела статистически значимую разницу ($p=0,0354$).

Скорость увеличения толщины КИМ ОСА может выступать в качестве прогностического фактора развития сердечно-сосудистых заболеваний (Polak J.F. et al., 2011). Годовой прирост размеров КИМ ОСА не должен превышать 0,007 мм. Большие темпы увеличения размеров повышают риск возникновения сосудистой патологии (Polak J.F. and O'Leary D.H., 2016). В проведенном исследовании первые годы действия стрессоров сопровождались более быстрыми темпами увеличения размеров КИМ ОСА у ММЛ и ПМ в сравнении с контролем. За временной промежуток между гр.1 и гр.2 машинистов и помощников прирост размеров КИМ в годовом исчислении составил 0,009 мм, что было в 3,5 раза больше в сравнении с аналогичным временным периодом в контроле (рисунок 8.2.2).

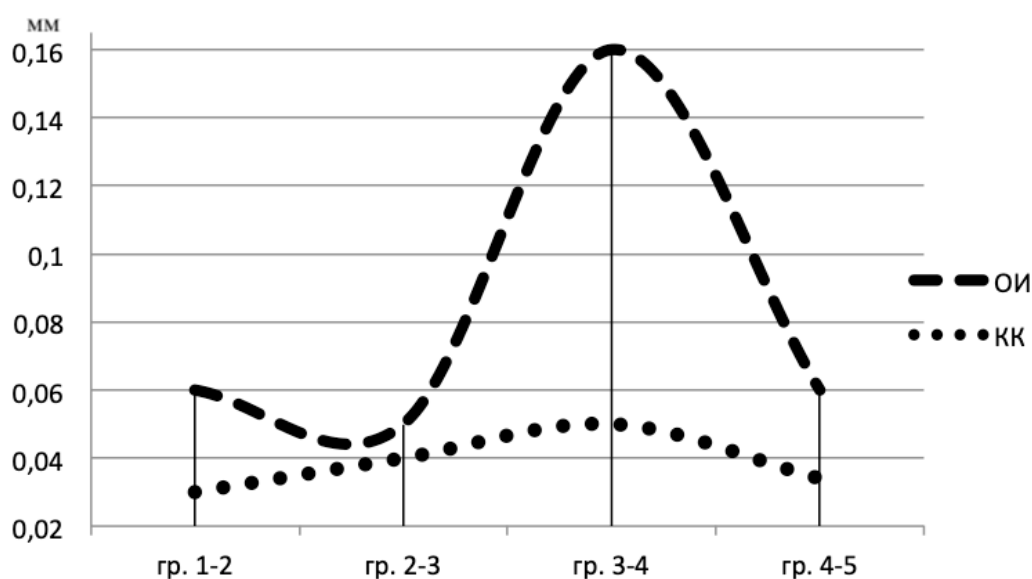


Рисунок 8.2.2. – Динамика увеличения размеров КИМ ОСА (мм) в группах ММЛ и ПМ, и контроле

Между гр.2 и гр.3 машинистов и помощников годовой прирост толщины КИМ ОСА составил 0,006 мм, что в 1,7 раза превышало аналогичный показатель в контроле. Максимальные темпы увеличения размеров КИМ ОСА у машинистов и помощников отмечались между гр.3 и гр.4, и составили 0,016 мм в год (в контроле в 2,7 раза меньше). В последующем темпы прироста толщины КИМ у ММЛ и ПМ были меньше и существенно не отличались у ОИ и в контроле.

С нашей точки зрения, одной из причин столь существенного увеличения толщины КИМ ОСА в гр. 4 является заметное снижение содержания NO_2^- в этой группе, что на фоне высокой концентрации ET-1, hsCRP и ХЛПНП снижает антиатерогенное действие NO на сосудистую стенку (Kuhlencordt P.J. et al., 2001). Подтверждением являются результаты проведенного корреляционного анализа, согласно которому получена умеренная отрицательная корреляция между толщиной КИМ ОСА и уровнем оксида азота в крови у ММЛ и ПМ: $R=-0,50$, $p<0,0001$ (в контроле $R=-0,07$, $p=0,4903$). Имеется положительная умеренная корреляция между уровнем общего холестерина, а также холестерин липопротеидов низкой плотности и размерами КИМ ОСА: $R=0,48$, $p<0,0001$ и $R=0,35$, $p<0,0001$ соответственно (в контроле $R=0,12$, $p=0,2328$ и $R=0,08$ и $p=0,4266$). Также получена умеренная положительная корреляция между толщиной КИМ ОСА и активностью воспалительных процессов (hsCRP): $R=0,30$, $p=0,0001$ (в контроле $R=0,13$, $p=0,1820$). Имела место положительная корреляция размеров КИМ ОСА и уровнями в крови АТIII: $R=0,35$, $p<0,0001$ (в контроле $R=-0,01$, $p=0,8952$).

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 (рисунок 8.2.3). Указанные процессы усиливаются на фоне развития воспалительных изменений, интенсивность которых находится в зависимости от длительности действия ХС (Xu W. et al., 2015). Формирование дислипидемии с высокими уровнями ХЛПНП, в возникновении которой определенную роль играет гиперпродукция ГК (за счет активации процессов липолиза) (Arnaldi G. et

al., 2010), способствует развитию атеросклеротических процессов в сосудах (Molnar G.A. et al., 2008). Именно в период максимального дисбаланса в синтезе NO и ET-1 (снижения секреции NO и усиления синтеза ET-1), протекающего на фоне высоких цифр АД, активности воспалительных процессов и высоких уровней ХЛНП наблюдали максимальный прирост толщины КИМ ОСА.

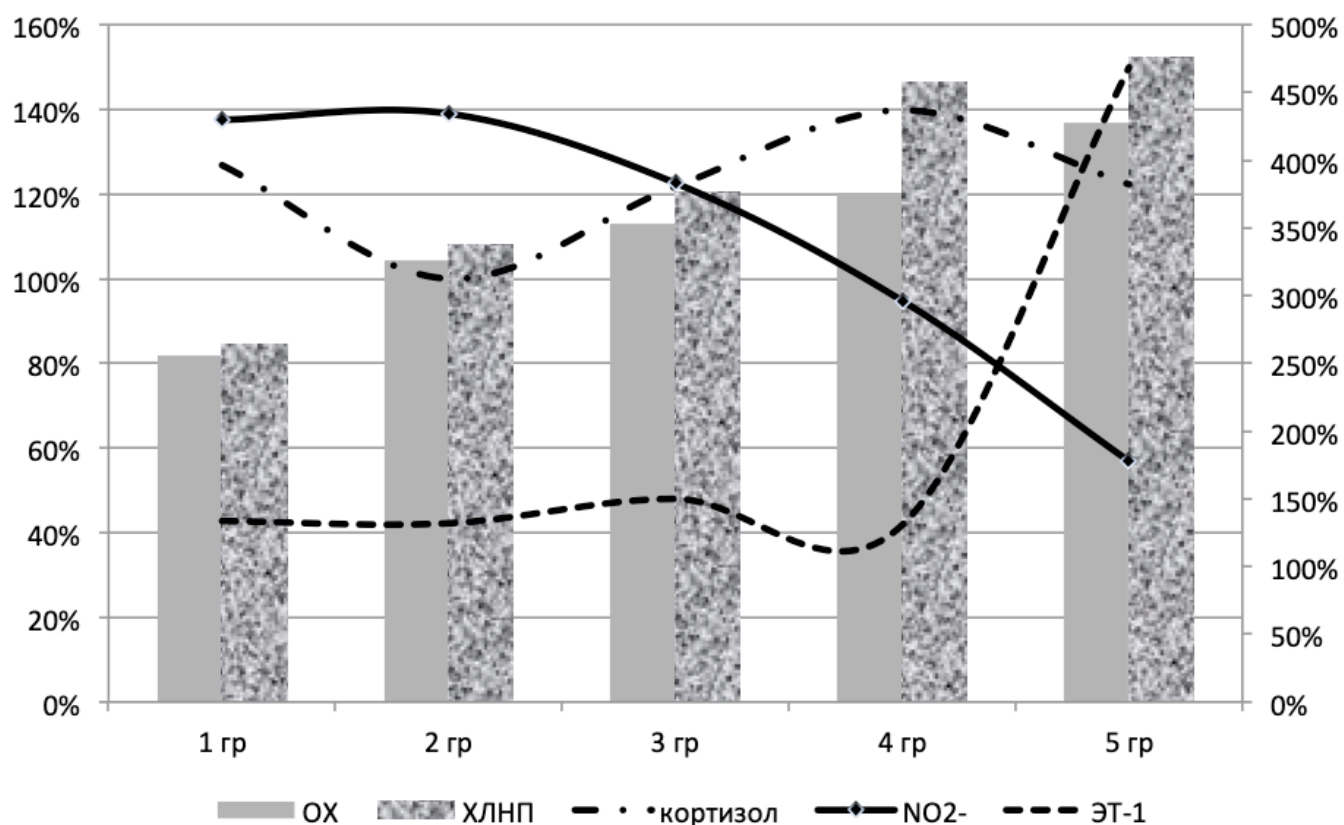


Рисунок 8.2.3 – Динамика показателей уровней ОХ, ХЛНП, Кр, NO₂⁻ (ось Y слева) и ET-1 (ось Y справа) в группах ММЛ (по отношению к данным КК).

8.3 Ремоделирование миокарда в условиях действия ХПСС

Ремоделирование сердца представляет собой структурно-геометрические изменения левого желудочка (ЛЖ), включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции (Беленков Ю.Н., 2002). Основными эхокардиографическими показателями ремоделирования миокарда

являются: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ); индексированные показатели: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительная толщина стенки левого желудочка (ОТСЛЖ) (Нечесова Т.А. и др., 2008; Lang R.M. et al., 2012).

Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в контроле имела значения 170,5 гр (139,5-205,0). За период проведения исследования в группах контроля увеличение ММЛЖ составило 5,9% ($p=0,6149$) (таблица 8.3.1).

Таблица 8.3.1. – Масса миокарда левого желудочка (гр) в контрольных группах

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	168,5	178,9	151,5	209,0	166,1	191,6
Гр.2	20	157,0	166,4	138,5	207,5	152,8	179,9
Гр.3	20	161,5	160,2	134,0	184,0	148,4	172,0
Гр.4	20	163,5	163,3	141,0	179,5	154,4	172,2
Гр.5	20	178,5	183,8	146,0	240,0	167,0	200,5

У ММЛ и ПМ масса миокарда левого желудочка составила 199,5 гр (160,0-246,0), что было значительно больше параметров в контроле на 42% ($p<0,0001$). За время проведения исследования наблюдали стойкую тенденцию к увеличению ММЛЖ в зависимости от длительности пребывания в условиях хронического действия стрессоров (таблица 8.3.2). Разница в значениях ММЛЖ между гр.1 и гр.5 машинистов и помощников составила 20,6% ($p<0,0001$). Более существенное увеличение ММЛЖ у ММЛ в сравнении с контролем позволяет утверждать о влиянии факторов хронического стресса на ММЛЖ.

Таблица 8.3.2 – Масса миокарда левого желудочка (гр) в группах ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	180,0	181,0	142,5	223,0	169,2	192,8
Гр.2	32	194,0	197,3	167,0	237,0	189,0	205,5
Гр.3	31	202,0	202,1	164,0	237,0	190,8	213,4
Гр.4	30	207,5	207,6	173,0	254,5	196,2	218,9
Гр.5	30	217,0	230,3	174,5	305,0	212,6	247,9

Подтверждением более быстрых темпов увеличения ММЛЖ у машинистов и помощников в сравнении с контролем являются результаты сравнения ММЛЖ между группами участников исследования (рисунок 8.3.1).

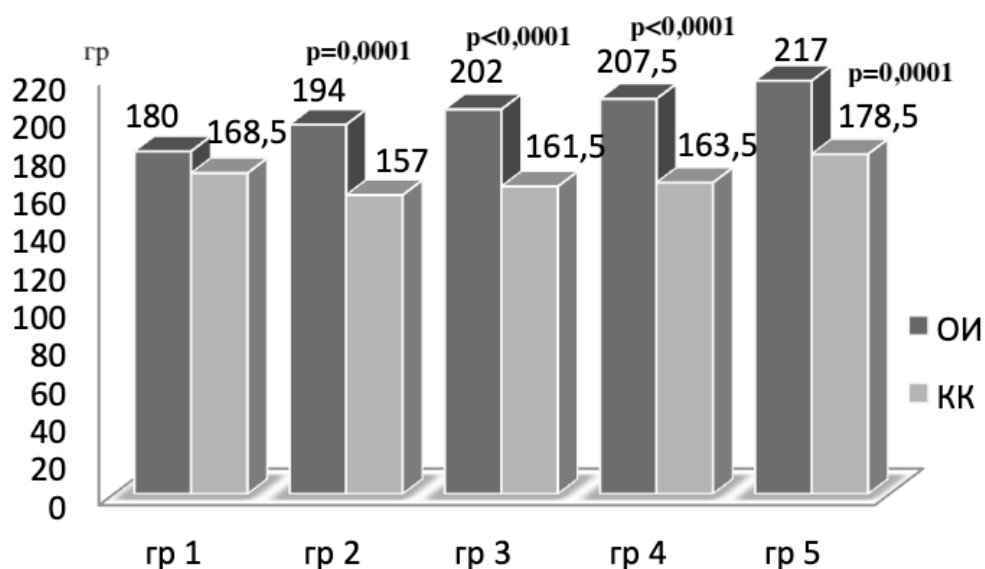


Рисунок 8.3.1 – Сравнение значений ММЛЖ между группами ММЛ и ПМ, и контролем

В начале исследования (гр.1) ММЛЖ у ММЛ и ПМ была выше показателей в контроле на 6,8% без статистически значимых различий между группами ($p=0,8985$). Между гр.2 машинистов и помощников различие в ММЛЖ носило более существенный характер (23,6%) со статистически значимыми результатами ($p=0,0001$). В последующих группах более быстрые темпы увеличения ММЛЖ в группах машинистов и помощников сохранились до окончания исследования.

Значение факторов хронического стресса на процессы ремоделирования миокарда нашли подтверждение при проведении корреляционного анализа. Получена прямая умеренная корреляция между ММЛЖ и длительностью пребывания в условиях действия ХПСС: $R=0,34$, $p<0,0001$ (в контроле $R=0,01$, $p=0,9254$). Об участии артериальной гипертензии в ремоделировании миокарда в проведенном исследовании свидетельствует полученная прямая заметная достоверная корреляция между ММЛЖ и систолическим АД ($R=0,38$, $p<0,0001$, в контроле $R=0,14$, $p=0,1534$) и диастолическим АД ($R=0,41$, $p<0,0001$, в контроле $R=0,10$, $p=0,3047$).

Масса миокарда левого желудочка, превышающая 224 гр у мужчин, является фактором риска развития ССЗ (Lang R.M. et al., 2006). В группах машинистов и помощников было выявлено 42 человека с ММЛЖ ≥ 224 гр, в группах контроля таких пациентов было только 4, что статистически значимо меньше ($\chi^2=15,43$; $p=0,0001$).

Размер МЖП в диастолу (МЖП_д) в контроле составил 1,04 см (0,92-1,09). За время проведения исследования наблюдали возрастное увеличение размеров МЖП_д (таблица 8.3.3).

Таблица 8.3.3 – Размеры МЖП в диастолу (см) в контрольных группах

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	0,99	1,03	0,87	1,09	0,95	1,04
Гр.2	20	0,98	0,99	0,91	1,04	0,96	1,02
Гр.3	20	1,03	1,04	0,94	1,09	1,00	1,06
Гр.4	20	1,03	1,04	0,95	1,08	1,01	1,05
Гр.5	20	1,04	1,04	0,93	1,19	0,99	1,09

Минимальные значения были в гр.1, максимальные – в гр.2 контроля, с разницей между ними в 5,1% ($p=0,2196$). Толщина МЖП_д у ММЛ и ПМ имела значения 1,09 см (0,98-1,21), что было на 4,8% больше размеров в контроле с высоким уровнем статистической значимости $p<0,0001$. В группах машинистов и помощников (таблица 8.3.4) также отметили рост толщины МЖП_д в зависимости от длительности наблюдения. Прибавка в размере была значительно больше в сравнении с контролем и составила 17,4% со статистической значимостью $p<0,0001$, что указывает на влияние факторов хронического стресса на ремоделирование миокарда.

Таблица 8.3.4 – Размеры МЖП в диастолу (см) у ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	0,98	1,00	0,91	1,09	0,97	1,03
Гр.2	32	1,04	1,034	0,92	1,09	1,01	1,06
Гр.3	31	1,09	1,07	0,98	1,15	1,04	1,10
Гр.4	30	1,09	1,07	0,95	1,21	1,03	1,11
Гр.5	30	1,15	1,19	1,04	1,47	1,13	1,26

При сравнении толщины МЖП_д между группами ММЛ и ПМ, и контролем статистически значимая разница в размерах сформировалась уже после 5-7 лет после начала действия стрессоров, что свидетельствует об их негативном влиянии на миокард. В гр.2 машинистов и помощников параметры МЖП_д были на 6,1% больше с $p=0,0038$ (рисунок 8.3.2). В дальнейшем различия в толщине между группами только увеличивались, и между гр.5 ММЛ и ПМ, и соответствующей группой контроля разница в размерах МЖП_д составила 10,6% с $p=0,0001$.

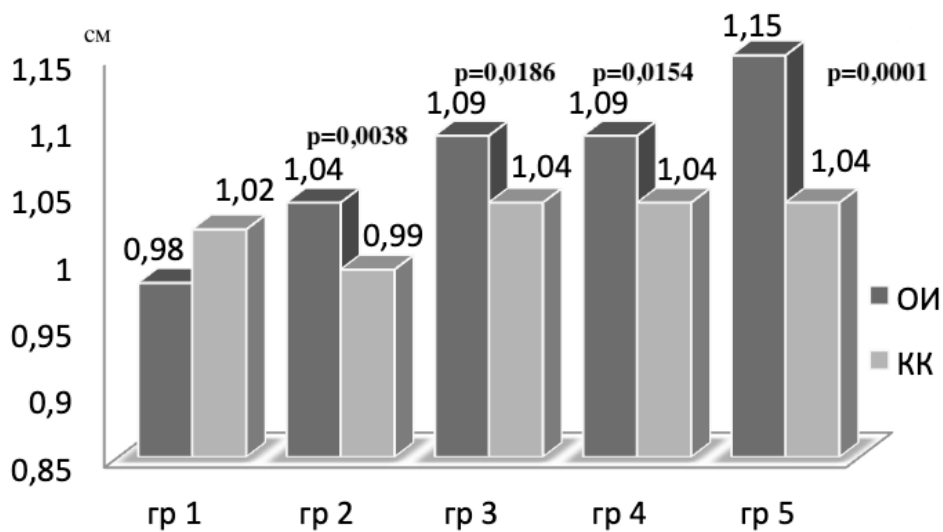


Рисунок 8.3.2. – Сравнение размеров МЖП_д между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Подтверждением влияния факторов хронического психосоциального стресса на ремоделирование миокарда у машинистов и помощников машинистов являются результаты проведенного корреляционного анализа. Получена умеренная прямая корреляция толщины МЖП_д с длительностью действия факторов хронического стресса: $R=0,51$, $p<0,0001$ (в контроле $R=0,19$, $p=0,0533$). Также получена заметная достоверная корреляция размеров МЖП_д с систолическим АД: $R=0,36$, $p<0,0001$ (в контроле $R=0,14$, $p=0,1534$); цифрами диастолического АД: $R=0,47$, $p<0,0001$ (в контроле $R=0,10$, $p=0,03047$). Корреляция размеров МЖП_д с уровнем АД свидетельствует о постнагрузочном

механизме ремоделирования миокарда при хроническом действии стрессоров у машинистов и помощников машинистов.

Размер задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖ_д) в контроле составил 0,99 см (0,86-1,04). В группах контроля (таблица 8.3.5) за время наблюдения увеличение толщины ЗСЛЖ_д было незначительным и составило 4,1%, что имело статистическую значимость с $p=0,0363$.

Таблица 8.3.5 – Размеры ЗСЛЖ в диастолу (см) в контрольных группах

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	0,98	0,94	0,77	1,04	0,89	0,99
Гр.2	20	0,91	0,92	0,82	1,04	0,87	0,96
Гр.3	20	1,02	1,00	0,93	1,04	0,98	1,02
Гр.4	20	1,02	1,02	0,95	1,06	0,99	1,05
Гр.5	20	1,01	1,02	0,92	1,18	0,97	1,07

У ММЛ и ПМ размеры ЗСЛЖ_д имели значения 1,07 см (0,92-1,21), что было на 8,1% больше значений в контроле с высоким уровнем статистической значимости ($p<0,0001$), как свидетельство влияния факторов хронического стресса на ремоделирование миокарда. За период проведения исследования толщина ЗСЛЖ_д в группах машинистов и помощников машинистов увеличилась в размерах на 17,3% ($p<0,0001$), что свидетельствует о более быстрых темпах изменения параметров ЗСЛЖ_д у ММЛ и ПМ в сравнении с контролем (таблица 8.3.6). Указанное обстоятельство нашло подтверждение и по результатам сравнения размеров ЗСЛЖ_д между группами машинистов и помощников машинистов, и контрольным контингентом (рисунок 8.3.3). В гр.1 машинистов и помощников машинистов толщина ЗСЛЖ_д была близка к размерам в аналогичной группе контроля. Однако в гр.2 толщина ЗСЛЖ_д у машинистов и помощников машинистов была статистически значимо выше показателей в гр.2 контроля. В

гр.5 разница в размерах ЗСЛЖ_д в исследуемых группах уже достигла разницы в 13,9% с высокой статистической значимостью полученных результатов ($p<0,0001$).

Таблица 8.3.6. – Размеры ЗСЛЖ в диастолу (см) у ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	0,98	0,98	0,92	1,09	0,95	1,01
Гр.2	32	1,04	1,00	0,92	1,09	0,98	1,02
Гр.3	31	1,04	1,04	0,92	1,15	1,00	1,08
Гр.4	30	1,05	1,07	0,98	1,23	1,04	1,11
Гр.5	29	1,15	1,2	1,04	1,46	1,13	1,26

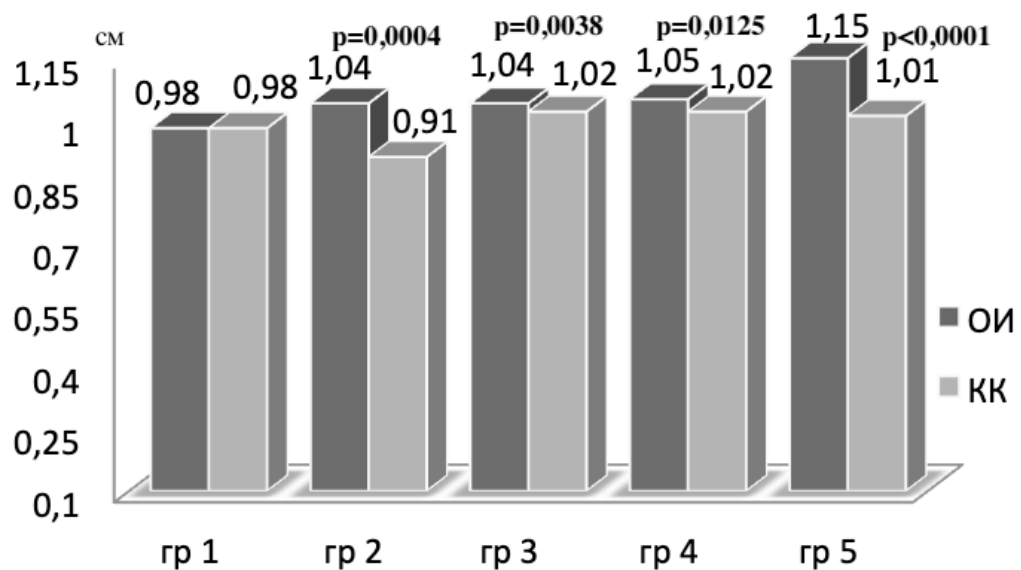


Рисунок 8.3.3 – Сравнение размеров ЗСЛЖ_д между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Проведенный корреляционный анализ установил прямую заметную корреляцию между размерами ЗСЛЖ_д и длительностью пребывания в условиях действия факторов хронического стресса: $R=0,54$, $p<0,0001$ (в контроле $R=0,29$,

$p=0,0029$, при сравнении R между ММЛ и ПМ, и контролем корреляция выше у машинистов и помощников с $p=0,0196$). На постнагрузочный механизм ремоделирования указывает прямая корреляция с уровнями систолического АД ($R=0,39$, $p<0,0001$, в контроле $R=0,15$, $p=0,1265$) и диастолического АД ($R=0,53$, $p<0,0001$, в контроле $R=0,08$, $p=0,4222$).

Индекс относительной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ) в контроле имел значение 0,39 (0,33-0,43). За время проведения исследования отметили постепенное увеличение показателей ОТСЛЖ (таблица 8.3.7). Разница индекса между гр.1 и гр.5 составила 13,9% ($p=0,0764$).

Таблица 8.3.7 – Значения индекса ОТСЛЖ в группах контроля

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	0,36	0,37	0,32	0,41	0,35	0,39
Гр.2	20	0,38	0,37	0,34	0,42	0,36	0,39
Гр.3	20	0,41	0,40	0,38	0,41	0,39	0,40
Гр.4	20	0,40	0,40	0,32	0,45	0,38	0,41
Гр.5	20	0,41	0,41	0,35	0,43	0,39	0,42

У ММЛ и ПМ индекс ОТСЛЖ был равен 0,42 (0,36-0,48) и статистически значимо был выше показателей в контроле с $p=0,0003$. За период наблюдения отмечалась тенденция к росту параметров индекса с увеличением сроков пребывания в условиях действия факторов хронического стресса (таблица 8.3.8). Разница в значениях индекса между гр.1 и гр.5 составила 20,5% с высоким уровнем статистической значимости $p<0,0001$, что значительно выше при сравнении с ростом индекса ОТСЛЖ в контроле. Особенно значимый рост индекса был между гр.4 и гр.5 - он составил 14,6% (между другими группами прирост составил от 2,5% до 5%). Указанный факт, вероятно, связан с высокой

концентрацией эндотелиальных вазоконстрикторов в этот период времени (ЕТ-1 и АТII).

Таблица 8.3.8 – Значения индекса ОТСЛЖ в группах ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	0,39	0,38	0,36	0,42	0,38	0,39
Гр.2	39	0,38	0,39	0,34	0,43	0,37	0,40
Гр.3	31	0,40	0,41	0,36	0,46	0,39	0,43
Гр.4	30	0,41	0,42	0,37	0,47	0,41	0,44
Гр.5	30	0,47	0,48	0,39	0,59	0,45	0,51

При сравнении значений индекса ОТСЛЖ между группами ММЛ и ПМ, и контролем (рисунок 8.3.4) статистически значимые различия получены между гр.4 машинистов и помощников, и аналогичной группой контроля ($p=0,0476$), а также между гр.5 ММЛ и ПМ, и гр.5 контроля ($p<0,0001$). Это позволяет предположить влияние на ремоделирование активности процессов эндотелиальной дисфункции и наличие у большинства ММЛ и ПМ повышенных цифр АД.

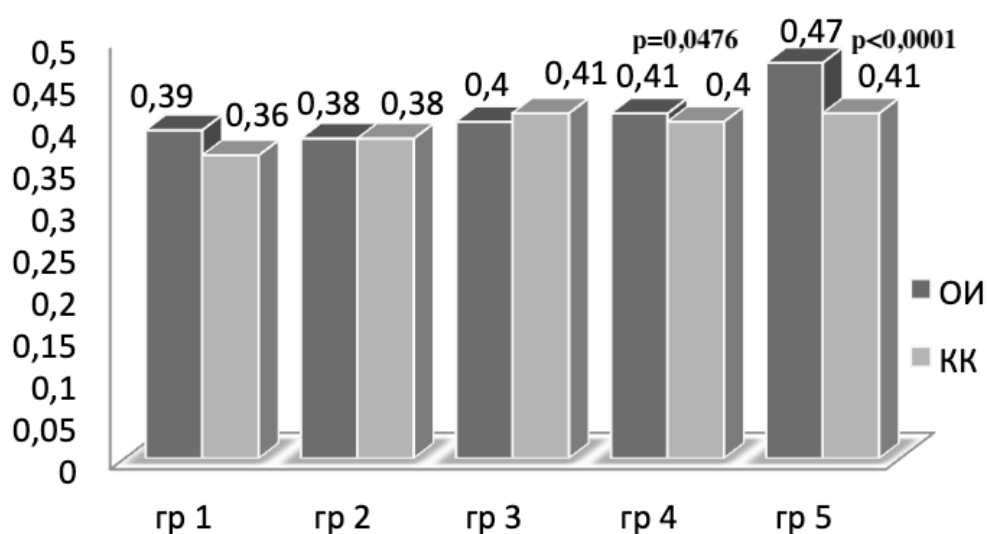


Рисунок 8.3.4 – Сравнение значений индекса ОТСЛЖ между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Нормальные значения индекса ОТСЛЖ ($<0,42$) значительно чаще встречались у обследованных из контрольных групп (92%) и реже у ММЛ и ПМ (53 обследованных, 33,1%)($\chi^2=14,22$, $p=0,0002$).

Для оценки типа ремоделирования миокарда рассчитывали индекс миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). В группах контроля он был равен 85,0 гр/м² (72,0-102,5). За время проведения исследования отметили некоторое увеличение индекса, максимальное между гр.2 и гр.5 (таблица 8.3.9), разница между которыми составила 8,2% ($p=0,0903$).

Таблица 8.3.9 – Значения индекса ИММЛЖ в группах контроля

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	83,5	88,55	74,00	100,00	83,48	93,62
Гр.2	20	81,50	82,80	70,50	104,50	75,26	90,34
Гр.3	20	80,50	82,20	71,50	98,00	77,08	87,32
Гр.4	20	83,50	85,30	77,00	96,50	80,95	89,65
Гр.5	20	88,50	90,00	70,00	113,00	82,89	97,11

У ММЛ и ПМ значения ИММЛЖ находились в пределах 100,0 гр/м² (72,0-102,5) и были выше показателей в контроле на 17,7% с высоким уровнем статистической значимости ($p<0,0001$). За период наблюдения прослеживался рост значений индекса с максимальной разницей между гр.1 и гр.5 (таблица 8.3.10), которая составила 12,9% с $p=0,0019$.

При сравнении параметров ИММЛЖ между группами машинистов и помощников, и контролем (рисунок 8.3.5) статистически значимые различия наблюдались уже между гр.2 машинистов и помощников и соответствующей группой контроля ($p=0,0004$).

Таблица 8.3.10 – Значения индекса ИММЛЖ в группах ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	97,00	95,93	75,50	119,50	90,32	101,54
Гр.2	39	98,00	97,18	81,00	112,00	93,42	100,94
Гр.3	31	96,00	95,19	80,00	107,00	91,44	98,94
Гр.4	30	103,00	103,00	83,50	123,00	97,57	108,43
Гр.5	30	109,50	112,00	86,50	146,50	104,32	119,68

В последующих группах сохранились статистически значимые различия между группами ММЛ и ПМ, и контролем. Максимальные отличия в параметрах ИММЛЖ зафиксировали между гр.4 машинистов и помощников, и гр.4 контроля с $p < 0,0001$. Полученные результаты свидетельствуют о более быстрых темпах ремоделирования миокарда в группах ММЛ и ПМ.

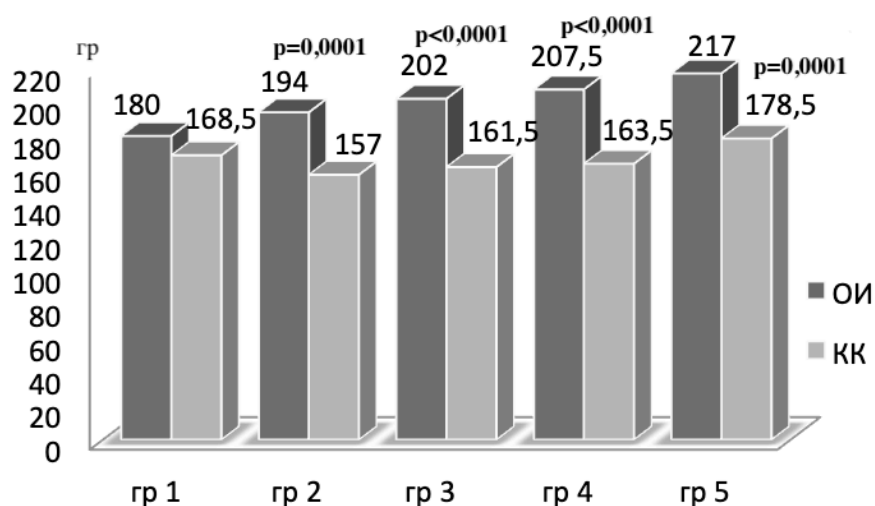


Рисунок 8.3.5 – Сравнение значений индекса ММЛЖ между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), превышающий значения 115 гр/м^2 , зафиксирован у 21 машиниста и помощника, и у 2 представителей контроля ($\chi^2=8,12$, $p=0,0044$). Нормальную геометрию сердца из

участвующих в исследовании имели 91 представитель контроля (91%) и 95 машинистов и помощников машинистов (59,4%), что было статистически значимо больше в группах контроля ($\chi^2=4,85$, $p=0,0277$). Концентрический тип ремоделирования миокарда (ОТСЛЖ $>0,42$, ИММЛЖ ≤ 115 гр/см²) наблюдали у 40 ММЛ и ПМ, и у 8 представителей контроля ($\chi^2=8,45$, $p=0,0036$). Концентрическую гипертрофию миокарда (ОТСЛЖ $>0,42$, ИММЛЖ >115 гр/см²) обнаружили у 13 ММЛ и ПМ, в контроле подобных изменений не наблюдали ($\chi^2=7,89$, $p=0,0050$). Эксцентрическая гипертрофия миокарда (ОТСЛЖ $\leq 0,42$, ИММЛЖ >115 гр/см²) присутствовала у 12 машинистов и помощников машинистов, и у 1 человека из контрольной группы ($\chi^2=5,03$, $p=0,0249$).

Таким образом, полученные в процессе исследования результаты позволяют утверждать, что действие факторов хронического психосоциального стресса способствует активации процессов ремоделирования сосудов и миокарда. Указанные процессы протекают параллельно и коррелируют с длительностью пребывания в условиях стресса, степенью АГ. Подтверждением являются результаты проведенного корреляционного анализа. Длительность действия стрессоров наглядно коррелирует с ИММЛЖ: $R=0,36$, $p<0,0001$ (в контроле $R=0,01$, $p=0,69254$). Получена умеренная положительная корреляция между систолическим АД и ИММЛЖ: $R=0,38$, $p<0,0001$ (в контроле $R=0,001$, $p=0,9231$). Также имеется умеренная положительная корреляция с уровнем диастолического АД и ИММЛЖ: $R=0,41$, $p<0,0001$ (в контроле $R=0,05$, $p=0,6117$). Помимо роста периферического сосудистого сопротивления, которое наблюдали у машинистов и помощников машинистов, следует учитывать непосредственное влияние высокого содержания в крови глюкокортикоидов на процессы ремоделирования [Mannic et al., 2013].

Процессы ремоделирования миокарда и сосудов протекают параллельно под влиянием факторов хронического психосоциального стресса. Получена умеренная положительная корреляция между увеличением толщины КИМ ОСА и ММЛЖ: $R=0,36$, $p<0,0001$ (в контроле $R=0,13$, $p=0,1923$). Общность механизмов, приводящих к ремоделированию, подтверждается наглядной корреляцией между

линейной скоростью кровотока по сосудам головного мозга и нагрузкой на миокард. Имеется отрицательная корреляция между ММЛЖ и V_{sLCK} по СМА: $R=-0,34$, $p<0,0001$ (в контроле $R=-0,09$, $p=0,3535$). Отрицательная корреляция между ММЛЖ и V_{sLCK} по ВСА: $R=-0,33$, $p<0,0001$ (в контроле $R=-0,04$, $p=0,6715$).

Различные формы ремоделирования миокарда, наблюдаемы в процессе исследовании, свидетельствует о его разнообразных патофизиологических механизмах.

8.4 Продукция натрийуретических пептидов в условиях действия факторов ХПСС

Известно, что натрийуретические пептиды, являясь антагонистами ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (Манасова З.Ш. и Мальцева А.С., 2017), играют важную роль в поддержании электролитного баланса в организме, объема циркулирующей крови, сосудистого тонуса и сердечной целостности (Гиляревский С.Р. и соавт., 2017). Их усиленная секреция является результатом повышенной нагрузки на миокард и предшествует процессам ремоделирования (Matsuo A. et al., 2018).

В целом содержание предсердного натрийуретического пептида (ANP) в контроле составило 15,25 пг/мл (9,4-19,39). За период проведения исследования наблюдали постепенное увеличение уровня proANP (таблица 8.4.1). За период проведения исследования разница в содержании proANP между гр.1 и гр.5 в контроле составила 11,1%, что не имело статистически значимой разницы ($p=0,2287$).

Таблица 8.4.1. – Содержание предсердного натрийуретического пептида (пг/мл) в группах контроля

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	14,89	14,81	8,39	21,05	12,62	16,99
Гр.2	20	15,38	14,96	8,53	20,87	12,84	17,083
Гр.3	20	14,58	14,70	10,05	19,14	12,97	16,44
Гр.4	20	14,54	13,93	9,01	18,36	11,79	16,08
Гр.5	20	16,54	15,91	10,89	19,04	14,31	17,52

У ММЛ и ПМ концентрация proANP имела значение 19,83 нг/мл (10,09-31,2) и превосходила показатели в контроле на 30,0% с высоким уровнем статистической значимости $p < 0,0001$. За время наблюдения отмечалась стабильная тенденция роста секреции proANP (таблица 8.4.2), зависящая от длительности действия факторов хронического стресса. Следует отметить существенный разброс значений изучаемого признака в группах.

Таблица 8.4.2 – Содержание предсердного натрийуретического пептида (пг/мл) в группах ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	17,23	17,99	10,28	29,09	15,41	20,56
Гр.2	39	19,68	19,97	9,52	30,52	17,41	22,53
Гр.3	25	21,03	20,89	11,90	31,16	17,58	24,19
Гр.4	30	21,36	21,24	8,84	33,77	17,31	25,17
Гр.5	30	20,28	21,30	10,37	33,14	18,27	24,33

При сравнении содержания proANP между группами ММЛ и ПМ, и контролем (рисунок 8.4.1), обращают на себя внимание, высокие уровни proANP уже в гр.1 машинистов и помощников, которые были выше значений в аналогичной группе контроля на 15,7% ($p=0,1116$). В гр.2 ММЛ и ПМ содержание proANP было выше концентрации в гр.2 контроля на 28%, и эта разница приобрела статистическую значимость с $p=0,0113$. В дальнейшем сохранялась динамика увеличения показателей proANP в группах машинистов и помощников, что, с нашей точки зрения, является свидетельством избыточной нагрузки на кардиомиоциты в группах машинистов и помощников.

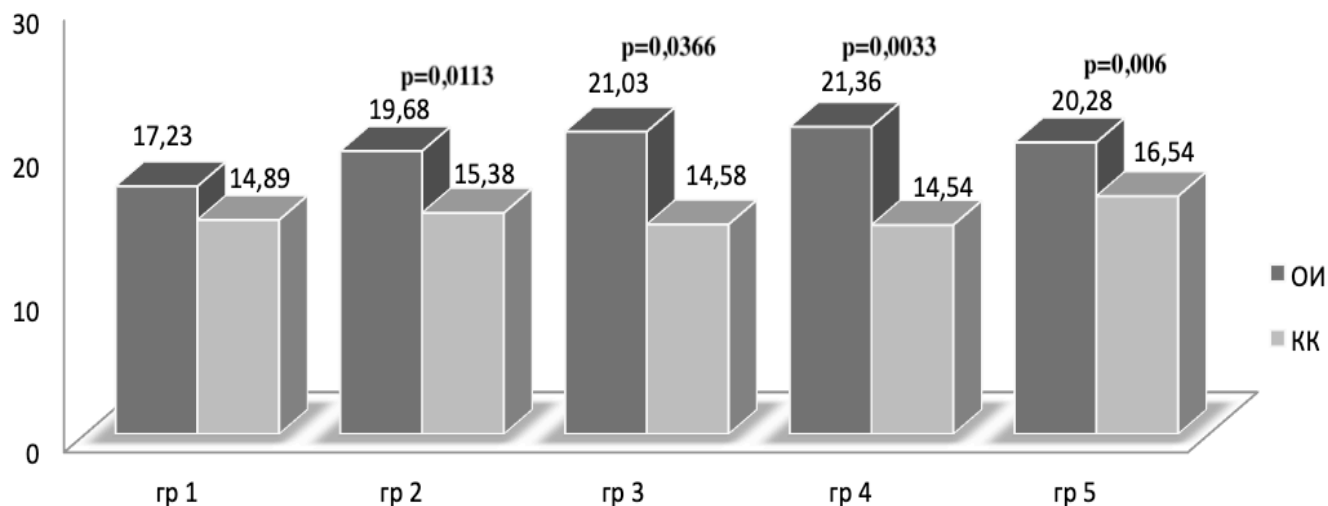


Рисунок 8.4.1 – Сравнение содержания предсердного натрийуретического пептида (пг/мл) между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) в контроле имел значения 22,66 пг/мл (17,37-27,81). Концентрация BNP в группах контроля была достаточно стабильной на протяжении всего периода наблюдения с тенденцией к снижению к периоду его завершения. При проведении математического анализа статистически значимых различий между группами контрольного контингента зафиксировано не было (таблица 8.4.3).

Таблица 8.4.3 – Содержание мозгового натрийуретического пептида (пг/мл) в группах контроля

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	20	23,00	22,32	16,44	27,87	20,34	24,312
Гр.2	20	23,39	22,78	17,68	27,41	20,88	24,65
Гр.3	20	22,44	22,08	16,71	26,63	20,29	23,86
Гр.4	20	22,52	22,40	15,41	29,02	20,18	24,62
Гр.5	20	21,93	22,39	17,91	27,87	20,75	24,03

Содержание BNP у ММЛ и ПМ составило 31,95 пг/мл (14,64-56,31) и было выше показателей в контроле на 41%, что имело высокую статистическую значимость с $p < 0,0001$. Максимально высокие значения BNP наблюдали в гр.2 и гр.3 машинистов и помощников с постепенным их снижением в гр.4 и гр.5 (таблица 8.4.4).

Таблица 8.4.4 – Содержание мозгового натрийуретического пептида (пг/мл) в группах ММЛ и ПМ

Группы	N	Me	M	Процентиль 10,0	Процентиль 90,0	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Гр.1	30	28,14	28,09	10,21	43,24	22,83	33,35
Гр.2	39	34,76	34,55	13,70	57,12	29,65	39,46
Гр.3	30	37,58	35,49	7,31	61,90	28,13	42,84
Гр.4	27	28,79	33,18	14,64	58,18	26,67	39,96
Гр.5	26	27,315	29,53	18,45	35,28	25,51	33,55

При сравнении содержания BNP между группами ММЛ и ПМ (рисунок 8.4.2), и контролем более высокие уровни пептидов наблюдали в гр.1 машинистов

и помощников в сравнении с аналогичной группой контроля (на 22,4%, $p=0,1160$). Между гр.2 машинистов и помощников, и контролем различия в концентрации BNP достигли статистической значимости ($p=0,0003$), которая сохранялась между аналогичными группами до окончания исследования.

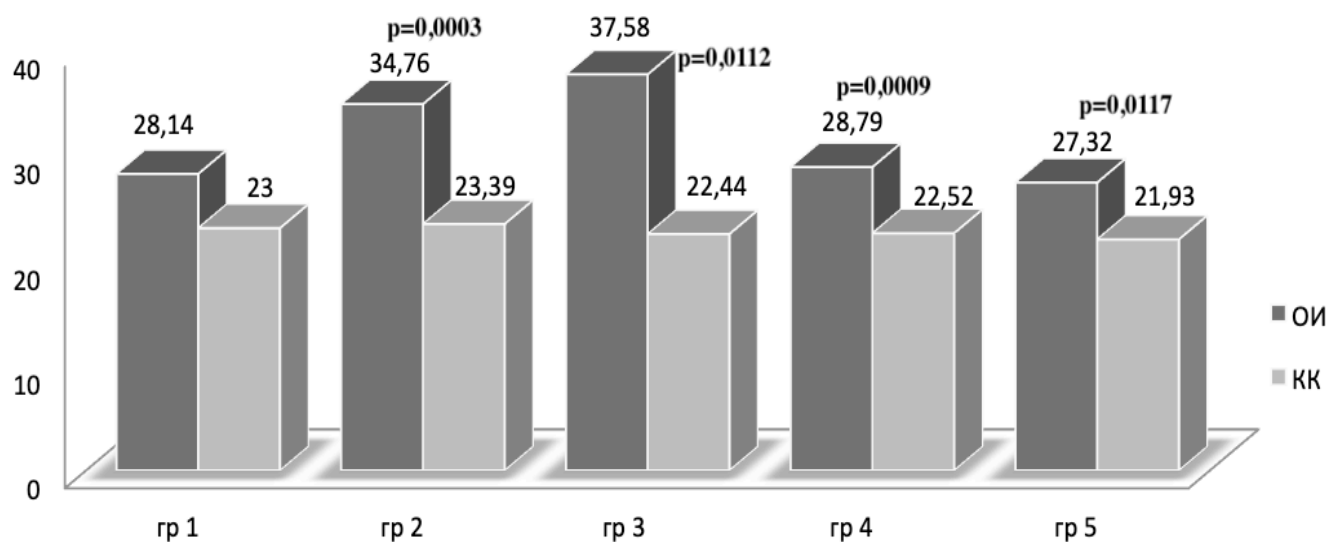


Рисунок 8.4.2. – Сравнение содержания мозгового натрийуретического пептида (пг/мл) между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Таким образом, учитывая активную секрецию натрийуретических пептидов в первые годы действия факторов стресса, которую следует расценивать как признак избыточной нагрузки на кардиомиоциты, можно считать, что процессы ремоделирования миокарда дебютируют достаточно рано. Подтверждением является статистически значимая разница между массой миокарда левого желудочка и индексом массы миокарда левого желудочка, начиная с гр.2 машинистов и помощников. В этот период времени, согласно полученных нами в процессе исследования данных, нагрузка на миокард возрастает за счет формирующегося на фоне высоких уровней гормонов стресса вазоспазма, приводящего к увеличению периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, следует учитывать, что на ремоделирование миокарда могут оказывать непосредственное влияние высокие уровни глюкокортикоидных гормонов, в частности кортикостерона, способного вызывать гипертрофию кардиомиоцитов (Mannic et al., 2013). В более поздний период

действия ХПСС на ремоделирование миокарда оказывает влияние эндотелиальная дисфункция с избыточной секрецией эндотелиальных вазоконстрикторов, в частности, ET-1 и АТII, на фоне снижения биодоступности оксида азота (Paulus W.J. and Tschöpe C., 2013).

Ремоделирование сосудов, в частности, увеличение размеров комплекса интима-медиа общей сонной артерии, с нашей точки зрения, в основном связано с процессами эндотелиальной дисфункции, протекающими на фоне воспалительных процессов (повышение hsCRP), высокого содержания в крови холестерина липопротеидов низкой плотности. Об этом свидетельствуют максимальные темпы прироста КИМ ОСА в гр.4 и гр.5, в которых наблюдали высокое содержание ET-1 и АТII, на фоне низкой секреции оксида азота.

8.5 Оценка общего сердечно-сосудистого риска в условиях действия факторов хронического психосоциального стресса

По результатам, полученным в ходе исследования, проведена оценка 10-летнего риска сердечно-сосудистой смертности (от кардиальных и церебральных событий) с учетом величины АД, наличия сердечно-сосудистых факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней, диабета, клинически манифестных сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек (2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension). В группах ММЛ и ПМ, и контроле произведена оценка следующих факторов риска: уровня АД, наличия дислипидемии (общий холестерин $>4,9$ ммоль/л, и/или ХЛНП $>3,0$ ммоль/л и/или ХЛВП $<1,0$ ммоль/л, ТГ $>1,7$ ммоль/л), ожирения ($ИМТ \geq 30$ кг/м²), признаков абдоминального ожирения (окружность талии ≥ 102 см), табакокурения. Из бессимптомного поражения органов-мишеней оценивали эхо-кардиологические признаки ГЛЖ ($ИММЛЖ \geq 115$ г/м²), утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) ОСА (КИМ ОСА $>0,9$ мм) или наличие в них атеросклеротических бляшек.

По результатам суточного мониторингирования высокое нормальное АД зарегистрировано у 32 (22,9%) обследованных в группах ММЛ и ПМ, что

статистически значимо выше результатов в группах контроля: 7 (7%) человек ($\chi^2=9,64$, $p=0,001$). АГ1 выявлена у 51 (36,4%) машиниста и помощника и у 1 (1%) обследованного из контроля ($\chi^2=41,08$, $p<0,001$). АГ2 обнаружена только у 6 (4,2%) ММЛ и ПМ ($\chi^2=2,81$, $p=0,093$), АГ3 обнаружена у 3 (1,4%) машинистов и не выявлены в группах контроля ($\chi^2=0,23$, $p=0,631$).

Оценка общего риска (ОР) развития АГ свидетельствует, что в группах контроля он составляет 2% (95% ДИ 0,2% - 5,7%, $p<0,005$). В группах машинистов и помощников ОР находится на уровне 42,9% (95% ДИ 34,7% - 51,2%, $p<0,005$). Проведенный расчет изменения риска указывает на статистически значимое ($p<0,001$) повышение ОР развития АГ в группах ММЛ и ПМ в сравнении с группами контроля на 40,9%. Расчет изменения риска указывает на статистически значимое ($p<0,001$) повышение ОР развития АГ у машинистов и помощников в сравнении с контролем в 21,4 раза (95% ДИ 5,36 – 85,6).

Проведена оценка ОР развития АГ в группах ММЛ и ПМ, и контролем до 40 и после 40 лет. В контроле ОР развития АГ в возрасте до 40 составляет 1,4% (95% ДИ 0,0% - 5,6%), в группах машинистов и помощников этот показатель выше и находится на уровне 27,7% (95% ДИ 18,5% - 37,9%). Расчет изменения риска указывает на статистически значимое ($p<0,001$) повышение ОР развития АГ у ММЛ и ПМ в сравнении с контролем на 26,3%. Вычисление отношения рисков свидетельствуют о статистически значимом ($p<0,001$) повышении ОР развития АГ в группах машинистов и помощников в сравнении с контролем в 19,4 раза (95% ДИ 2,69 – 140,0).

В возрасте после 40 лет общий риск развития АГ у ММЛ и ПМ значительно возрастают. Если в контроле он составляет 2,6% (95% ДИ 0,0% - 10,3%), то у машинистов и помощников ОР развития артериальной гипертензии находится на уровне 64,9% (95% ДИ 51,9% - 76,9%). Данные изменения рисков свидетельствуют о том, что у ММЛ и ПМ, подвергающихся воздействию факторов ХПСС, ОР развития АГ на 62,3% выше в сравнении с контролем ($p<0,001$). На это указывает и расчет изменения риска, согласно которому ОР

развития АГ у машинистов и помощников после 40 лет выше в 24,7 (95% ДИ 3,53 – 172,0) раза в сравнении с контролем ($p < 0,001$).

Является бесспорным фактом, что отложение жира в области талии ассоциируется с высокими рисками сосудистых событий, в том числе, с нарушением мозгового кровообращения, и их неблагоприятными исходами [Rhéaume C. et al., 2011; Bombelli M. et al., 2013]. В группах ММЛ и ПМ у 46 обследованных (32,9%) объем талии (ОТ) был равен или превышал 102 см. В группах контроля таких было только 6 (6%) человек, что статистически значимо ниже, чем у машинистов и помощников: $\chi^2 = 23,23$, $p < 0,001$. Сочетание $ОТ \geq 102$ см с АГ в группах ММЛ и ПМ наблюдали в 95,8%, в группах контроля в 16,6% случаев ($\chi^2 = 15,77$, $p < 0,001$).

Индекс массы тела ≥ 30 кг/м² выявлен у 34 (24,3%) ММЛ и ПМ и у 5 (5%) человек из контроля, что имело статистическую значимость ($\chi^2 = 14,56$, $p = 0,001$). В качестве фактора риска у обследованных с АГ в группах машинистов и помощников $ИМТ \geq 30$ кг/м² учитывали у 31 (91,2 %) обследованного, в группах контроля таких не было.

В качестве риска сосудистых событий дислипидемию, как фактор риска, учитывали у 15 (24,8%) ММЛ и ПМ с АГ и у 4 (4%) обследованных в контроле.

Из обследованных в группах ММЛ и ПМ, согласно анкетированию, курили 88 (54,9%) человек, в контроле этот показатель был несколько ниже – 38 (38%). В качестве сердечно-сосудистого риска табакокурение учитывали у 42 (68,9%) обследованных с АГ в группах ММЛ и ПМ и только в 1 (16,6%) случае АГ в контроле ($\chi^2 = 45,81$, $p < 0,001$).

В группах машинистов и помощников в 36 (25,7%) случаях обнаружено утолщение КИМ ОСА ($> 0,9$ см) или наличие атеросклеротических бляшек в стенках артерий, что статистически значимо больше, чем в контроле, где зафиксировано 14 (14%) аналогичных ситуаций ($\chi^2 = 4,85$, $p = 0,027$). У ММЛ и ПМ указанные случаи ассоциируются с наличием у обследованных АГ, в группах КК указанная связь была в 2 случаях.

В результате проведенного Эхо-КГ обследования у ММЛ и ПМ выявлено 24

(17,1%) человека с ИММЛЖ ≥ 115 г/м², что статистически значимо больше, чем в группах КК, в которых ГЛЖ диагностирована у 2 (2%) обследованных ($\chi^2=12,32$, $p<0,001$). Взаимосвязь между указанным фактором сердечно-сосудистого риска и АГ отмечалось в 83,3% случаев в группах машинистов и помощников, и ни в одном случае в группах контроля.

Полученные данные позволяют утверждать, что пребывание в условиях действия факторов ХПСС повышает риск бессимптомного поражения органов-мишеней, в частности, регистрируемого утолщения КИМ ОСА и отложения атеросклеротических бляшек, а также процессов ремоделирования миокарда с формированием ГЛЖ.

Проведенная оценка 10 летнего риска смертности от кардио-церебральных событий с учетом выявленных факторов риска и бессимптомного поражения органов-мишеней представлена на рисунке 9.1. Общее количество обследованных в группах ММЛ и ПМ с рисками различной степени составило 91 человек (64,5%), в группах контроля таких выявлено только 8 (8%), указанная разница имела высокую статистическую значимость ($\chi^2=32,55$, $p<0,001$). Низкий риск определен у 14 (9,9%) ММЛ и ПМ и у 2 (2%) обследованных в контроле ($\chi^2=4,72$, $p=0,029$), средний-низкий риск – у 7 (5%) машинистов и помощников и у 2 (2%) добровольцев ($\chi^2=1,67$, $p=0,196$), средний риск у 11 (7,9%) машинистов и помощников и в 3 (3%) случаев в контроле ($\chi^2=0,87$, $p=0,350$), средний-высокий риск имел место у 28 (19,3%) ММЛ и ПМ и у 1 (1%) в контроле ($\chi^2=17,19$, $p<0,001$), высокий риск определен у 29 (20,7%) машинистов и помощников, случаев высокого риска у обследованных из контроля не было ($\chi^2=21,65$, $p<0,001$), очень высокий риск выявлен у 1 (1,4%) ММЛ и ПМ.

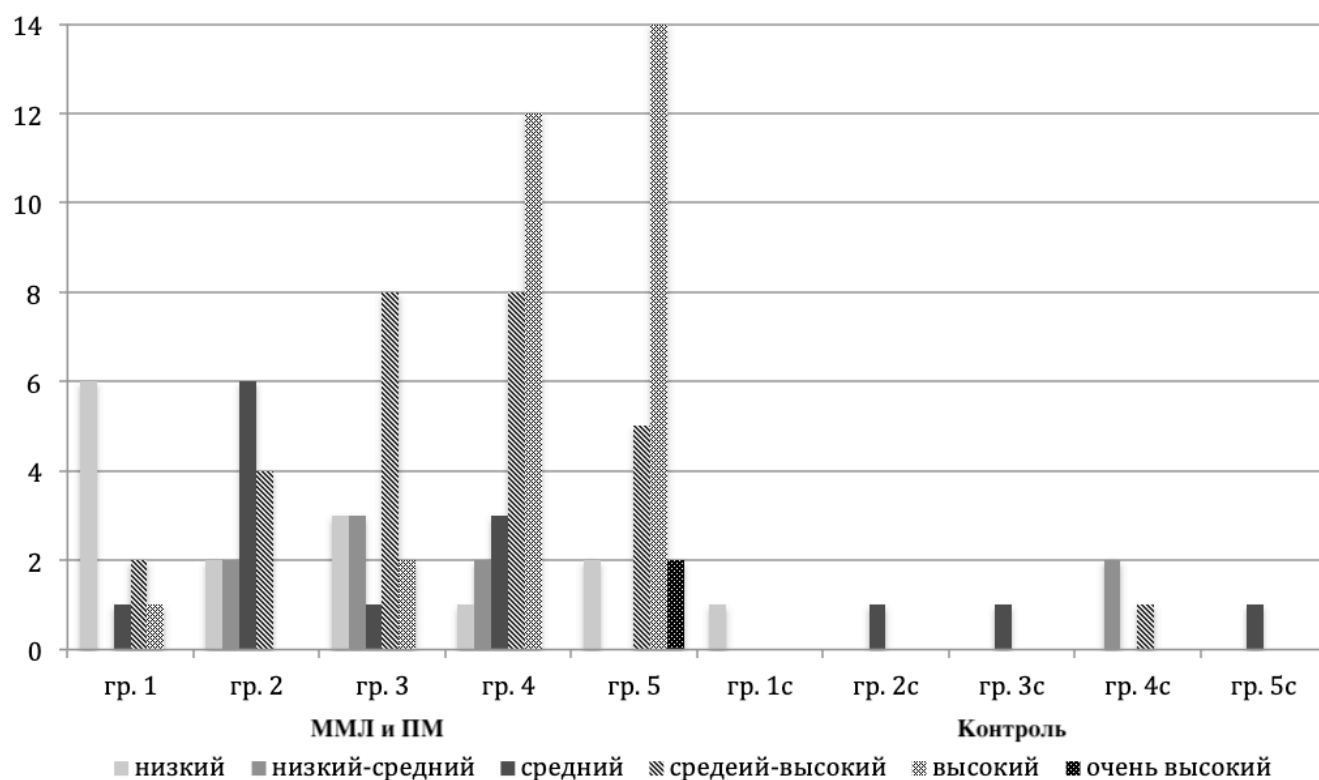


Рисунок 9.1 – 10-летний риск сердечно-сосудистой смертности (от кардиальных и церебральных событий) с учетом величины АД, сердечно-сосудистых факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней в группах ММЛ и ПМ, и контроле

Полученные результаты позволяют утверждать, что пребывание в условиях действия ХПСС способствует росту числа факторов риска у машинистов и помощников, увеличивающих 10-летний риск сердечно-сосудистой смертности (от кардиальных и церебральных событий).

ГЛАВА 9. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ENOS, ACE И AGT У МАШИНИСТОВ МАГИСТРАЛЬНЫХ ЛОКОМОТИВОВ И ПОМОШНИКОВ МАШИНИСТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

Актуальным направлением современной медицинской науки является поиск и изучение пусковых механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний на молекулярно-генетическом уровне. За последние десятилетия в международных этногеографических исследованиях выявлено около 20 основных генов-кандидатов, ассоциированных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (Пузырев В.П. и соавт., 2006; Шевченко О.В. и соавт., 2011). Достижения активно развивающейся социальной геномики свидетельствуют о влиянии социально-экологических факторов на формирование поведенческих фенотипов и повышенную восприимчивость к определенным заболеваниям (Cohen S. et al., 2007). Реализация влияния указанных факторов осуществляется через механизмы транскрипции генов под контролем центральной нервной и эндокринной систем (Fernald R. D. and Maruska K. P., 2012; Dubowy C. and Sehgal A., 2017). В экспериментальных исследованиях показана возможность влияния факторов хронического стресса на экспрессию полиморфизмов генов (Stankiewicz A.M. et al., 2014).

В исследовании проведен сравнительный анализ влияния распределения частот аллелей и генотипов на формирование артериальной гипертензии в условиях действия факторов хронического стресса у ММЛ и ПМ с артериальной гипертензией и без таковой.

В анализ включили 61 машинистов локомотивов и помощников машинистов с артериальной гипертензией (по данным суточного мониторинга АД (СМАД) и 50 ММЛ и ПМ без артериальной гипертензии в качестве группы сравнения (рисунок 8.1). В процессе проведенного исследования установлено, что количество машинистов и помощников машинистов с АГ находилось в прямой

зависимости от длительности пребывания в условиях действия факторов хронического стресса и количество машинистов и помощников машинистов с АГ увеличивалось за счет сокращения числа ММЛ и ПМ с нормальными значениями АД.

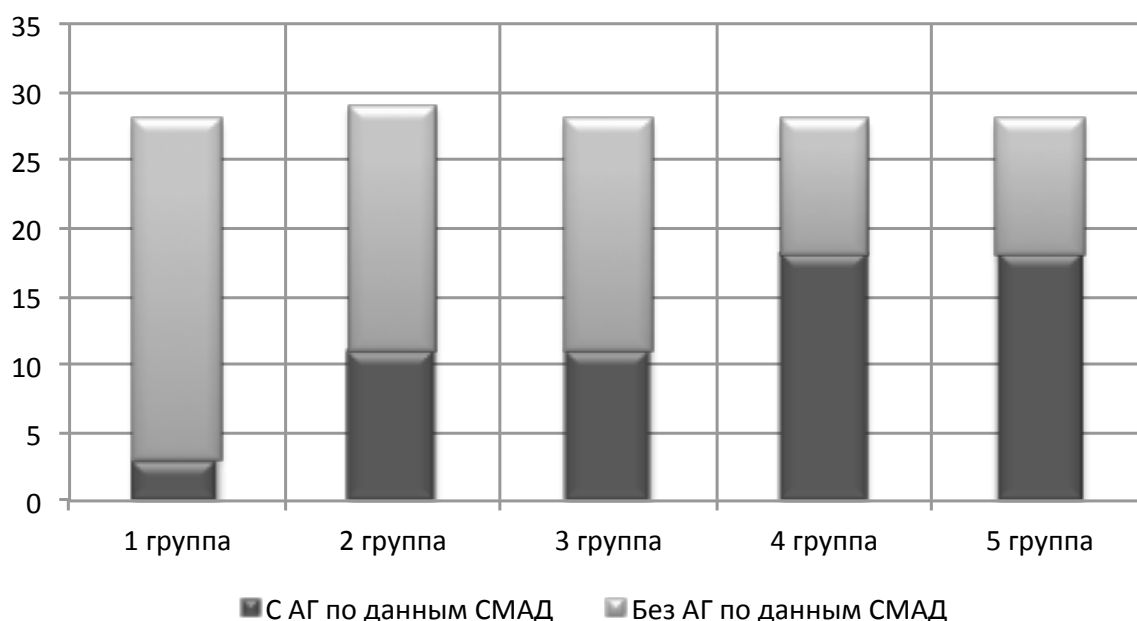


Рисунок 8.1 – Распределение обследованных ММЛ и ПМ в зависимости от наличия/отсутствия признаков АГ

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, СМАД – суточное мониторирование артериального давления

Был проведен анализ распределения аллелей и генотипов генов eNOS (полиморфизма T786C), ACE, AGT (полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr), который соответствовал теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга (таблица 8.1). Как выяснилось в процессе исследования, распределение частот аллелей и генотипов кандидатных генов в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии у обследованных машинистов и помощников было различным.

Таблица 8.1. – Распределение частот аллелей и генотипов у ММЛ и ПМ с АГ и без АГ

Ген	Генотип	Аллель	n		частота		p(F)	χ^2	p(χ^2)
			с АГ	без АГ	с АГ	без АГ			
eNOS	T/T		10	24	0,164	0,480	0,000	18,608	0,0001
	T/C		31	23	0,508	0,460	0,133		
	C/C		20	3	0,328	0,060	0,000		
		T	51	71	0,418	0,710	0,000	18,924	0,0000
		C	71	29	0,582	0,290	0,000		
ACE	I/I		6	12	0,100	0,240	0,030	11,606	0,0031
	I/D		12	23	0,200	0,460	0,002		
	D/D		42	15	0,700	0,300	0,000		
		I	24	47	0,200	0,470	0,000	11,531	0,0006
		D	96	53	0,800	0,530	0,000		
Thr174 Met	Thr/ Thr		43	35	0,705	0,700	0,165	0,021	1,0336
	Thr/ Met		17	14	0,279	0,280	0,168		
	Met/ Met		1	1	0,016	0,020	0,000		
		Thr	103	84	0,844	0,840	0,000	0,008	0,4400
		Met	19	16	0,156	0,160	0,000		
Met235 Thr	Met/ Met		12	38	0,197	0,760	0,000	35,220	0,0000
	Thr/ Met		33	8	0,541	0,160	0,000		
	Thr/ Thr		16	4	0,262	0,080	0,000		
		Met	57	84	0,467	0,840	0,000	32,956	0,0000
		Thr	65	16	0,533	0,160	0,000		

Анализ полиморфизма T786C гена eNOS показал, что в группе ММЛ и ПМ с АГ частота встречаемости генотипа C/C в 6,7 раза выше в сравнении с группой

машинистов и помощников без АГ ($p < 0,0001$, $OR = 7,642$). Соответственно, у ММЛ и ПМ с АГ в 2,5 раза чаще обнаруживалась аллель С в сравнении с контролем ($p < 0,0001$, $OR = 3,408$). У ММЛ и ПМ без АГ генотип Т/Т встречался в 2,4 раза чаще, соответственно, больше других аллелей обнаруживали аллель Т (71%).

При исследовании полиморфизма I/D гена ACE выявили, что наиболее распространенным генотипом в группе машинистов и помощников с АГ был генотип D/D, встречаемость которого была в 1,8 раза выше в сравнении с группой без АГ ($p < 0,0001$, $OR = 5,444$). Из аллелей у ММЛ и ПМ с АГ преобладал делеционный вариант D ($p < 0,0001$, $OR = 3,547$). В контроле частота определения аллелей D и I была близка между собой (53% и 47% соответственно).

При анализе полиморфизма Thr174Met гена AGT наиболее распространенным генотипом в обеих группах машинистов и помощников оказался генотип Thr/ Thr, что не имело статистической значимости ($p = 0,165$, $OR = 1,024$). Гетерозиготный вариант Thr174Met встречался в обследованных группах с близкой частотой (0,278 и 0,280 соответственно, $OR = 0,994$), как и гомозиготный вариант Met174Met (0,016 и 0,020 соответственно, $OR = 0,817$). Соответственно, одинаково часто в группах с АГ и без АГ встречалась аллель Thr (84,4% и 84% соответственно) и аллель Met (15,6% и 16%).

Частота генотипа Met/Met полиморфизма Thr235Met гена AGT в группе ММЛ с АГ составила 20% против 76% в контроле со статистически значимым уровнем различия ($p < 0,0001$, $OR = 0,105$). Гетерозиготный вариант полиморфизма Met/Thr выявлен у 54,1% машинистов и помощников с АГ, в контроле – только у 16,0%, что также имело статистически значимую разницу ($p < 0,0001$, $OR = 3,03$). Гомозиготный вариант Thr/Thr у ММЛ с АГ встречался с частотой 26,7%, в группе контроля он выявлен в 8% случаев ($p < 0,0001$, $OR = 17,42$). Также имелись статистически значимые различия в распределении частот для аллелей Met и Thr у машинистов с АГ и контроле ($p < 0,0001$, $OR = 0,167$ для Met; $p < 0,0001$, $OR = 5,987$ для Thr).

9.1 Анализ вклада полиморфизмов генов eNOS, ACE и AGT в формирование АГ у ММЛ и ПМ

У ММЛ и ПМ с АГ гомозиготных по аллелю С гена eNOS, систолическое АД было статистически значимо выше (рисунок 8.1.1), чем у гомозигот по аллелю Т ($p=0,0027$). Промежуточные значения систолического АД были у носителей гетерозиготного генотипа (Т/С).

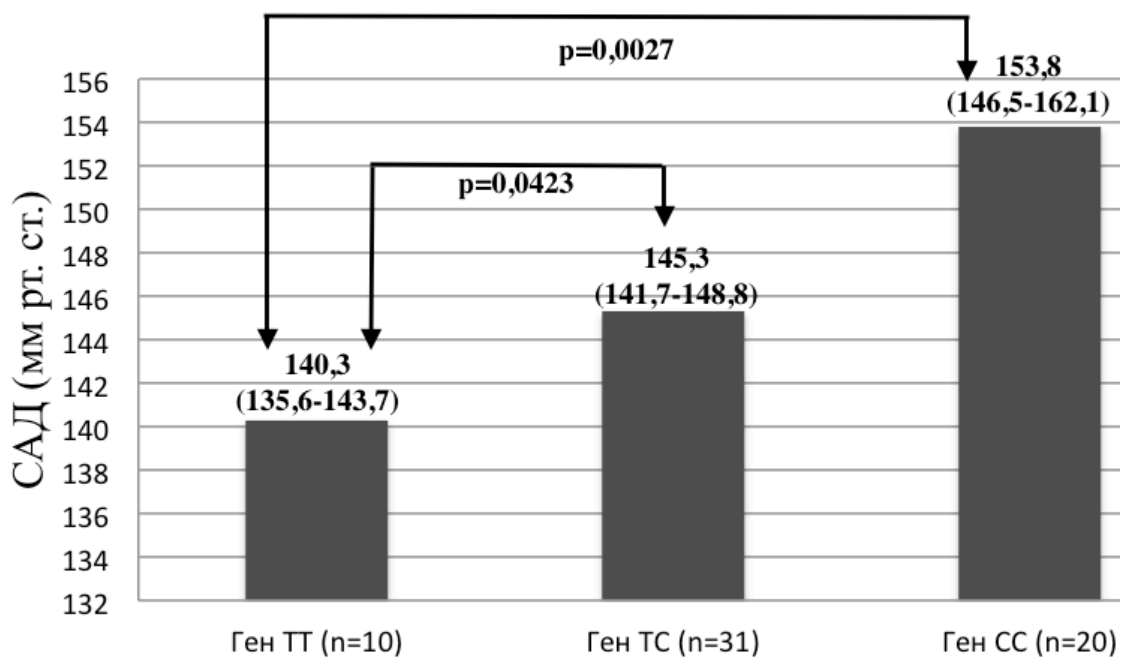


Рисунок 8.1.1 – Показатели систолического АД у ММЛ и ПМ с артериальной гипертензией с разным генотипом по гену eNOS

Аналогичная ситуация со значениями диастолического АД (рисунок 8.1.2): у машинистов и помощников с АГ, гомозиготных по аллелю С, диастолическое АД было статистически значимо выше, чем у гомозигот по аллелю Т ($p=0,0013$) при промежуточной ДАД у обладателей гетерозиготного генотипа (Т/С).

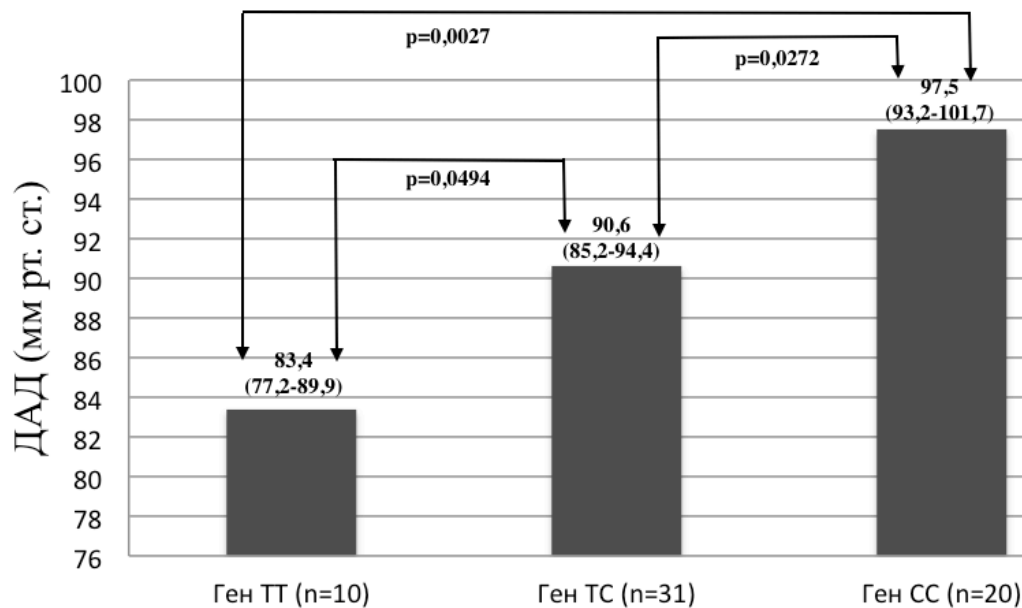


Рисунок 8.1.2 – Показатели диастолического АД у ММЛ и ПМ с артериальной гипертензией с разным генотипом по гену eNOS

При анализе генотипических и фенотипических особенностей ММЛ и ПМ с АГ установлено, что риск развития АГ при гомозиготном варианте С/С выше ($OR=7,6$ ($2,12-27,6$), $p<0,01$), чем при наличии гетерозиготного варианта Т/С ($OR=1,2$ ($0,573-2,566$), $p=0,133$). Таким образом, генотип С/С является независимым фактором риска развития АГ у машинистов и помощников. В ходе проведенного исследования показано, что сам факт наличия аллеля С является фактором риска развития АГ ($OR=3,4$ ($1,9-5,98$), $p=0,0001$) при сравнении с машинистами и помощниками, обладателями аллеля Т. По имеющимся в литературе данным [YoonY. et al., 2000; RossiG. P. et al., 2003], наличие аллеля С в положении 786 промотора гена eNOS приводит к снижению активности фермента eNOS наполовину, а формирующийся в результате этого его недостаток является причиной снижения синтеза и высвобождения оксида азота и дисфункции эндотелия. Снижение синтеза NO сопровождается нарушением тонической вазодилатации сосудов, приводит к преобладающему влиянию вазоконстрикторных регуляторов и стойкому вазоспазму как одному из патогенетических звеньев формирования АГ. Доказано, что у людей с генотипом СС и ТС промотора гена eNOS повышен тонус коронарных артерий и возрастает склонность к коронарному спазму [Arrebola-Moreno A.L. et al., 2012].

При анализе полиморфизма I/D гена ACE у машинистов и помощников с АГ наиболее высокие значения САД наблюдали у гомозигот по аллелю D ($p=0,0052$), в отличие от гомозигот по аллелю I (рисунок 8.1.3), при котором зафиксировали самые низкие значения АД.

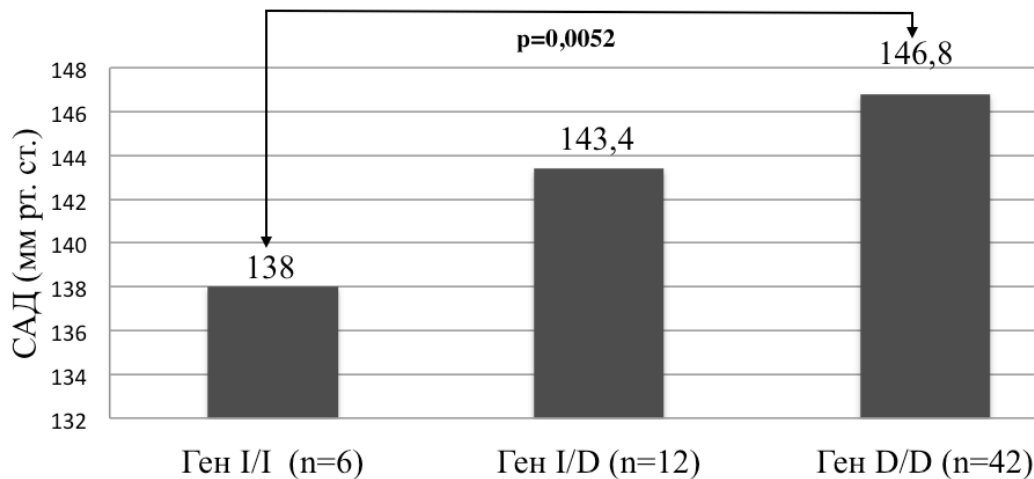


Рисунок 8.1.3 – Показатели систолического АД у ММЛ и ПМ с артериальной гипертензией с разным генотипом по гену ACE

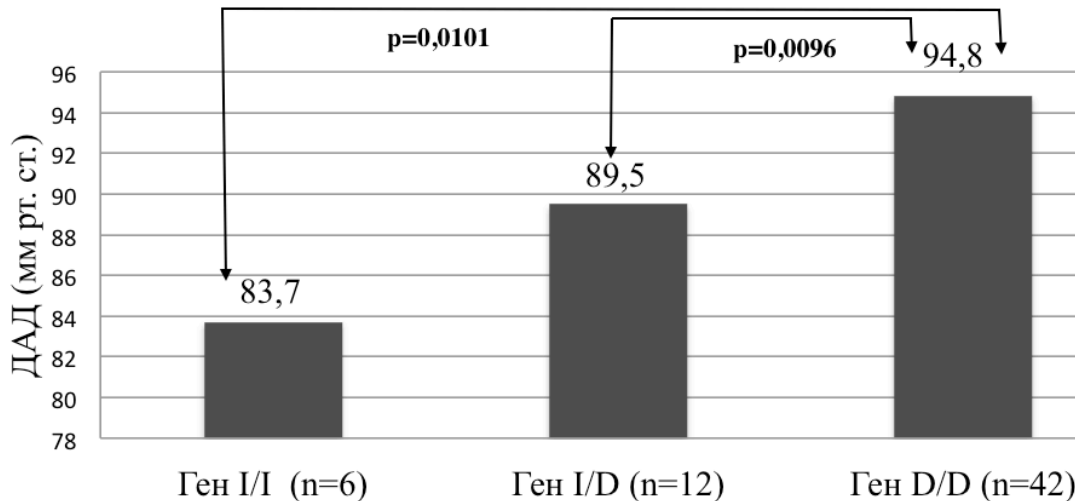


Рисунок 8.1.4 – Показатели систолического АД у ММЛ и ПМ с артериальной гипертензией с разным генотипом по гену ACE

Промежуточные значения САД были у ММЛ и ПМ с гетерозиготными генами по аллелям D и I. Максимальные значения ДАД также были у ММЛ и ПМ с АГ, гомозиготных по аллелю D (рис. 8.1.4), и наименьшие показатели ДАД у носителей гомозигот по аллелю I ($p=0,0101$). Промежуточные цифры ДАД имели

место у машинистов и помощников, гетерозиготных по рассматриваемым аллелям.

Таким образом, при хроническом действии стрессоров аллель D полиморфизма гена ACE ассоциируется как с артериальной гипертензией, так и с уровнями САД и ДАД. Произведенный расчет рисков развития АГ в зависимости от полиморфизма гена ACE указывает на возможную роль в этом процессе генотипа D/D в условиях действия ХПСС ($p < 0,01$). Полученные данные согласуются с рядом популяционных исследований, в которых показана ассоциация генотипа D/D с артериальной гипертензией (Borah P.K. et al., 2012; Avila-Vanzzini N. et al., 2015). Одним из механизмов реализации указанной ассоциации является увеличение содержания ангиотензин-превращающего фермента у людей с АГ и генотипом D/D полиморфизма гена ACE (Park E.Y. et al., 2009).

Анализ связи полиморфизма Thr174Met гена AGT с показателями суточного мониторирования АД (рисунок 8.1.5) не выявил статистически значимой связи показателей САД и ДАД с различными генотипами указанного гена. Частота аллеля Thr174 и 174Met у машинистов и помощников машинистов с АГ и в контроле не имела статистически значимой разницы ($OR = 1.033$ и 0.968 соответственно, $p(\chi^2) = 0.44$). Аналогично обстояла ситуация и с генотипами Thr174Thr, Thr174Met и Met174Met, частота обнаружения которых у машинистов и помощников машинистов с АГ и в контроле не имела статистически значимых различий ($OR = 1.024$, 0.994 и 0.817 соответственно при $p(\chi^2) = 1.034$). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии ассоциации полиморфного маркера Thr174Met гена AGT с развитием АГ у ММЛ в условиях действия ХС.

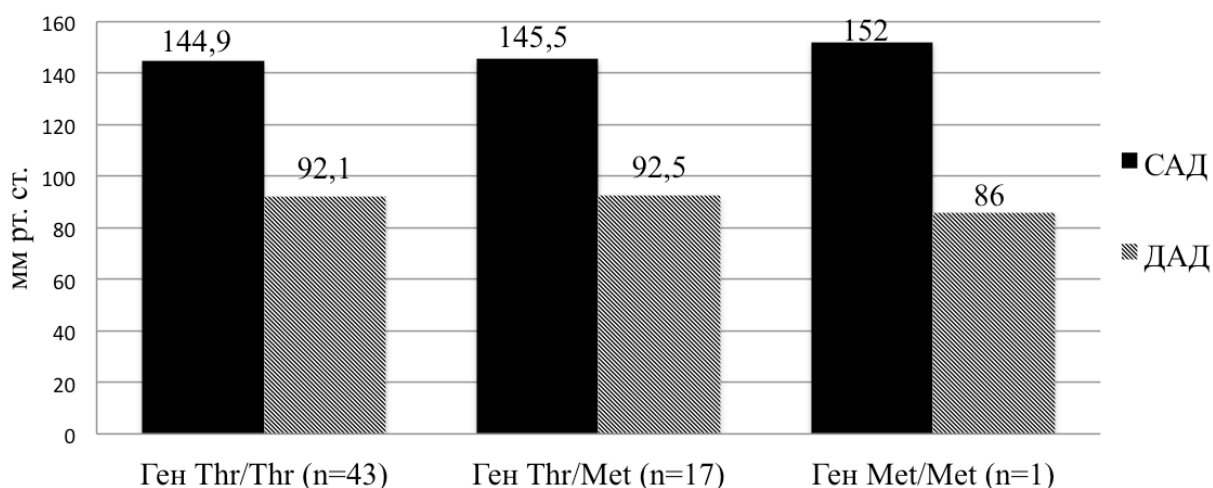


Рисунок 8.1.5 – Показатели систолического и диастолического АД у ММЛ и ПМ с АГ с разным генотипом по гену AGT полиморфизма Thr174Met

Проведенный анализ связи полиморфизма Thr235Met гена AGT с показателями суточного мониторинга АД продемонстрировал более высокие цифры САД у ММЛ и ПМ с АГ (рисунок 8.1.6), гомозиготных по аллелю Thr, ниже были цифры АД у машинистов и помощников с гомозиготным геном по аллелю Met ($p=0,0529$). Более значимая статистическая разница по указанным аллелям выявлена для показателей ДАД ($p=0,0012$) при генотипе Met/Met (рисунок 8.1.7). Средние показатели САД и ДАД зафиксированы при гетерозиготном генотипе Met/Thr.

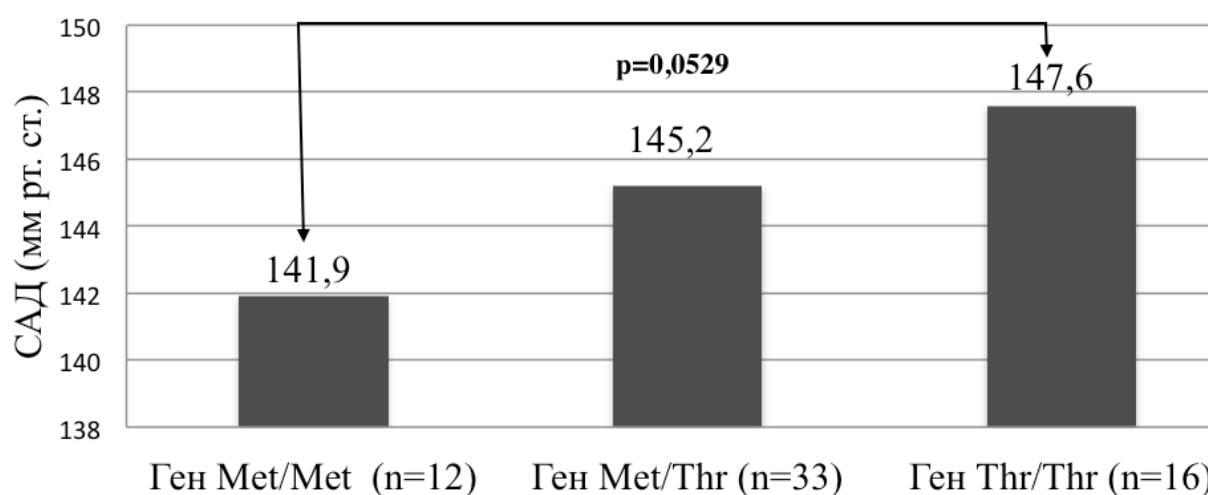


Рисунок 8.1.6 – Показатели систолического АД у ММЛ и ПМ с артериальной гипертензией с разным генотипом по гену AGT полиморфизма Met235Thr

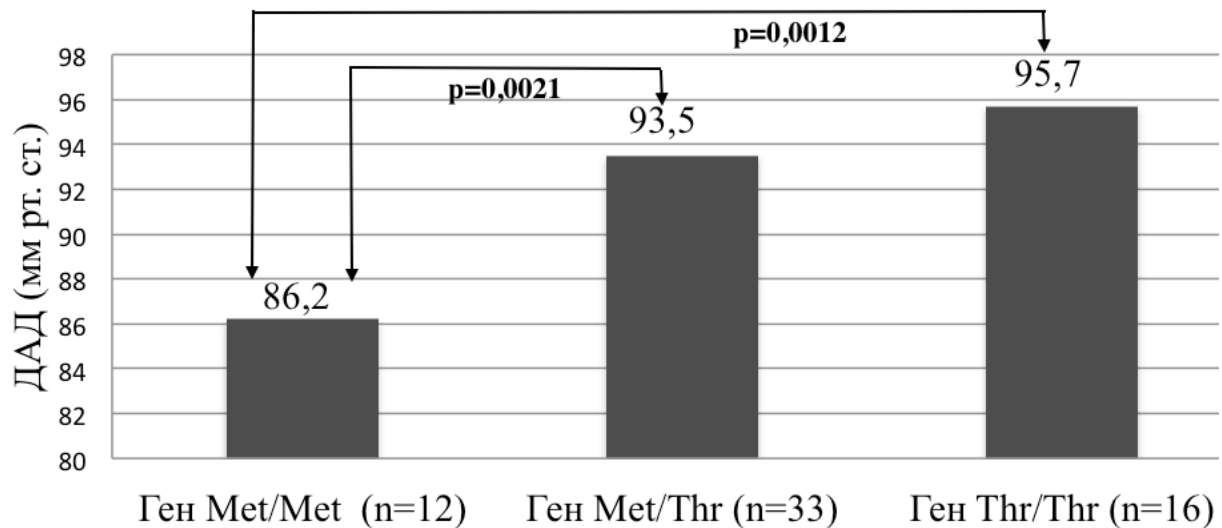


Рисунок 8.1.7 – Показатели диастолического АД у ММЛ и ПМ с артериальной гипертензией с разным генотипом по гену AGT полиморфизма Met235Thr

Таким образом, полученные в результате проведенного исследования данные позволяют утверждать, что у носителей полиморфизмов T786C гена eNOS, I/D гена ACE и Met235Thr гена AGT хронический стресс является фактором риска развития АГ, выступая в качестве триггера экспрессии генотипов, связанных с регуляцией АД.

9.2 Анализ вклада полиморфизмов генов eNOS, ACE и AGT в формирование эндотелиальной дисфункции у ММЛ и ПМ

У ММЛ и ПМ с АГ, носителей генотипа C/C гена eNOS секреция вазодилатора NO была статистически значимо ниже значений у машинистов и помощников с гомозиготой по аллелю T (4,03 мкмоль/л (3,31-4,85) и 8,37 мкмоль/л (7,43-9,34) соответственно, $p < 0,0001$). В тоже время, у гомозигот по аллелю T было статистически значимо снижено образование вазоконстриктора ET-1 в сравнении с гомозиготой по аллелю C (13,49 пг/мл (9,85-16,34) и 52,54 пг/мл (17,06-87,09), $p = 0,0009$). Промежуточные значения в уровнях NO и ET-1 гена eNOS

наблюдали у ММЛ и ПМ носителей гетерозиготного генотипа Т/С (7,56 мкмоль/л (6,83-7,98) и 9,43 пг/мл (6,41-11,85)) соответственно.

В группе ММЛ с генотипом Т/С содержание ЕТ-1 находится на более низких значениях по сравнению с исследуемой группой с генотипом Т/Т. Вероятно, это связано с активацией eNOS и повышенной секрецией NO, что сопровождается усилением его вазодилатирующих эффектов. Можно предположить, что наличие протективного аллеля Т у обследованных с гетерозиготным вариантом генотипа сопровождается увеличением каталитической активности eNOS и синтеза NO, что опосредованно ведет к подавлению и уменьшению синтеза ЕТ-1. В группе ММЛ с генотипом С отмечалось значительное увеличение содержания ЕТ -1, что, указывало на подавление активности eNOS и выработки NO.

У машинистов и помощников с АГ, носителей генотипа I/I гена ACE, наблюдали статистически значимое повышение содержания вазодилататора NO в сравнении с гомозиготами по аллелю D (8,94 мкмоль/л (7,49-10,39) и 4,87 мкмоль/л (4,30-5,45), $p=0,0003$). Обратную ситуацию наблюдали с содержанием ЕТ-1: его уровни у ММЛ и ПМ гомозиготных по аллелю D, были статистически значимо выше его уровней у ММЛ и ПМ гомозиготных по аллелю I (15,91 пг/мл (8,66-23,15) и 6,34 пг/мл (1,6-11,06) соответственно, $p=0,0340$). Аналогично промежуточные значения вазоактивных веществ (NO и ЕТ -1) были у обладателей гетерозиготного генотипа I/D гена ACE (6,26 мкмоль/л (5,34-7,17) и 11,12 пг/мл (8,03-14,21)).

Анализ полиморфизма Thr174Met гена AGT не выявил значимых различий в содержании NO у ММЛ и ПМ гомозиготных по аллелям Thr и Met (5,57 мкмоль/л (4,92-6,23) и 6,14 мкмоль/л соответственно, $p=1,0000$). У ММЛ и ПМ, носителей генотипа Thr/Met концентрация NO имела промежуточные значения и статистически не отличалась от гомозигот по изучаемым аллелям (5,48 мкмоль/л (4,29-6,66), $p>0,05$). Также не получено статистически значимых различий в содержании ЕТ-1 у ММЛ и ПМ гомозиготных по аллелям Thr и Met (14,59 пг/мл

(8,07-21,12) и 12,35 пг/мл $p=1,0000$). Уровень ET -1 у машинистов и помощников с генотипом Thr/Met имел промежуточные значения (12,55 пг/мл (3,41-21,69)).

Изучение полиморфизма Met235Thr гена AGT у ММЛ и ПМ гомозиготных по аллелю Met, содержание NO было статистически значимо выше его уровня у гомозигот по аллелю Thr (7,45 мкмоль/л (6,14-8,75) и 4,36 мкмоль/л (3,26-5,47), $p=0,0017$). У машинистов и помощников с генотипом Met/Thr концентрация NO статистически значимо превышала его содержание у ММЛ и ПМ с генотипом Thr/Thr (5,44 мкмоль/л (4,84-6,05), $p=0,0279$). Уровни ET -1 у ММЛ и ПМ с АГ имели противоположную направленность в сравнении со значениями NO. Самая высокая концентрация ET-1 обнаружена у носителей гомозигот по аллелю Thr, самые низкие значения получены у ММЛ и ПМ с гомозиготой по аллелю Met (25,41 пг/мл (7,99-42,83) и 6,83 пг/мл (6,06-8,61) соответственно, $p=0,0007$). У ММЛ и ПМ с АГ, носителей гетерозиготного генотипа Met/Thr, содержание ET -1 было статистически значимо выше его значений у гомозигот по аллелю Met (10,94 пг/мл (6,88-15,0), $p=0,0338$) и меньше в сравнении с гомозиготами по аллелю Thr ($p=0,0279$).

При рассмотрении сочетания генотипов I/D гена ACE и Met235Thr гена AGT возможно 9 различных комбинаций. В группе ММЛ и ПМ с АГ чаще встречается сочетание гетерозиготного варианта гена ACE и гетерозиготного варианта Met235Thr гена AGT – 21.67 % (рис. 8.2.1). Наибольшее количество машинистов и помощников имели комбинацию генотипов, содержащих либо признак делеционного полиморфизма гена ACE – D в гетерозиготном (I/D), либо в гомозиготном состоянии (D/D) и аллельный маркер 235Thr гена AGT также в гетерозиготном или в гомозиготном состоянии. Данные генетические признаки ассоциированы с последующей гиперпродукцией АП II из АП I. У ММЛ с комбинацией полиморфизмов I/I+Met235Met наблюдали минимальное повышение цифр АД и отсутствие признаков эндотелиальной дисфункции лишь в 1.67 %, что можно соотнести с адекватной функцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и что свидетельствует о минимальном реагировании на факторы ХПСС.

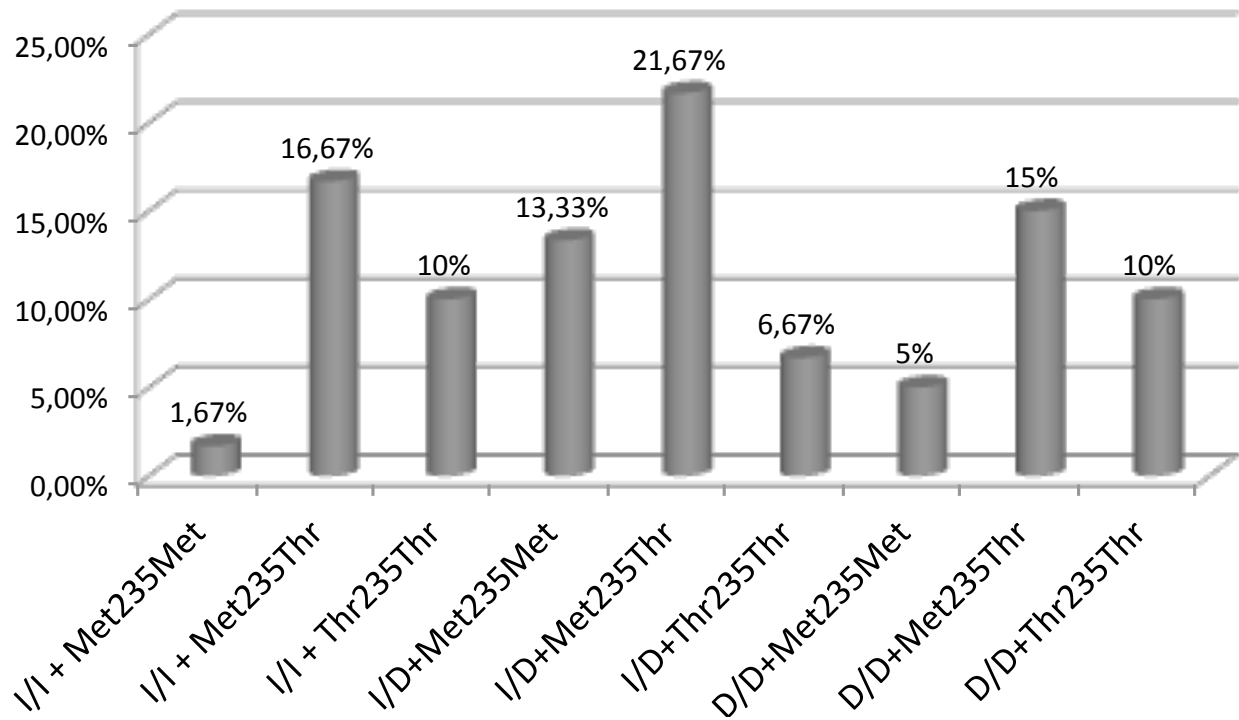


Рисунок 8.2.1 – Частота встречаемости объединенных полиморфизмов I/D гена ACE и Met235Thr гена AGT в группе ММЛ и ПМ с АГ

Полученные результаты позволяют утверждать, что экспрессия генотипа С/С полиморфизма T786C гена eNOS, генотипа I/I гена ACE, генотипов Met/Met Met/Thr полиморфизма Met235Thr гена AGT, наблюдаемая при действии факторов ХПСС, участвует в регуляции секреции эндотелиальных вазорегуляторов, оказывая влияние на течение процессов эндотелиальной дисфункции.

9.3 Анализ вклада полиморфизма генов в ремоделирование сосудов и миокарда у ММЛ и ПМ с АГ в условиях действия факторов ХПСС

В процессе исследования установлено, что у ММЛ и ПМ с АГ, носителей гомозиготного гена по аллелю С гена eNOS, была наибольшей ММЛЖ и ИММЛЖ (237,5 гр (214,1-262,4) и 113 гр/м²(103,1-124,1) соответственно) в

сравнении с гомозиготами по аллелю Т (191,0 гр (167,2-207,8) и 92,0 гр/м² (93,3-100,9) соответственно; $p=0,0114$ и $p=0,0089$). Также статистически значимо больше у гомозигот по аллелю С указанного гена была толщина МЖП и ЗСЛЖ (1,15 см (1,14-1,3) и 1,15 см (1,13-1,27) соответственно) в сравнении с гомозиготами по аллелю Т (1,09 см (1,01-1,13) и 1,04 см (0,98-1,08) соответственно; $p=0,0222$ и $p=0,0030$). У машинистов и помощников с гетерозиготным генотипом получены средние значения (в сравнении с гомозиготами по аллелям С и Т) ММЛЖ (211,0 г (188,4-224,2), ИММЛЖ (100,0 г/м² (96,5-107,8)), МЖП (1,09 см (1,06-1,14)) и толщины ЗСЛЖ (1,09 см (1,03-1,12)).

У ММЛ и ПМ с АГ гомозиготных по аллелю I гена ACE была наименьшей ММЛЖ и ИММЛЖ (180,0 гр (144,8-205,8) и 86,0 гр/м² (74,2-103,7) соответственно) в сравнении с гомозиготными носителями аллеля D (219,5 гр (204,8-238,9) и 103,0 г/м² (102,7-114,9) соответственно, $p=0,0132$ и $p=0,005$). Также статистически значимо больше была толщина ЗСЛЖ у машинистов и помощников носителей гомозиготного гена D (1,09 см (1,10-1,19) в сравнении с носителями генотипа I/I, у которых толщина ЗСЛЖ была наименьшей (1,01 см (0,92-1,12), $p=0,0496$). Промежуточные значения ММЛЖ, ИММЛЖ и толщины ЗСЛЖ зафиксированы у носителей генотипа I/D гена ACE (205,5 гр (191,1-218,5), 97,0 гр/м² (89,5-102,7) и 1,04 см (1,01-1,09) соответственно).

У носителей генотипа Thr/Thr полиморфизма Met235Thr гена AGT наблюдалась наибольшая ММЛЖ и ИММЛЖ (223,0 гр (212,0-265,3) и 105,5 гр/м² (101,9-125,8) соответственно) в сравнении с обладателями гомозиготного варианта по аллелю Met (196,5 гр (184,4-216,5) и 94,0 гр/м² (88,6-105,6) соответственно, $p=0,0291$ и $p=0,0327$). Соответственно, промежуточные значения толщины ММЛЖ и ИММЛЖ были у носителей генотипа Met/Thr (209,0 гр (187,3-225,5) и 99,0 гр/м² (95,9-108,4)).

У ММЛ и ПМ с АГ с полиморфизмом Met174Thr гена AGT не выявили статистически значимой разницы ММЛЖ и ИММЛЖ между носителями гомозигот по аллелю Thr (207,5 гр (196,0-226,3) и 100,5 гр/м² (97,9-108,7) и

обладателями гомозигот по аллелю Met (237,0 гр и 107,0 гр/м² соответственно, $p=1,00$ и $p=1,00$). Промежуточные значения ММЛЖ и ИММЛЖ наблюдали у машинистов и помощников с АГ с гетерозиготным генотипом Met/Thr ((209,0 гр (191,1-246,9) и 106,0 гр/м² (94,7-118,5)).

Оценивая ремоделирование ОСА установили, что максимальная выраженность изменений КИМ ОСА имело место у носителей генотипов с максимальной степенью ремоделирования миокарда. Так у ММЛ и ПМ с АГ гомозиготных по аллелю С полиморфизма T786C гена eNOS, толщина КИМ ОСА была статистически значимо больше в сравнении с носителями гомозиготного гена по аллелю Т (0,87 мм (0,79-0,94) и 0,62 мм (0,55-0,70) соответственно, $p=0,0002$). У гомозигот по аллелю D гена ACE также статистически значимо больше была толщина КИМ ОСА (0,80 мм) в сравнении с гомозиготными носителями аллеля I (0,530 мм, $p=0,00010$). Подобная ситуация наблюдалась и у ММЛ и ПМ с АГ, носителями гомозиготного варианта по аллелю Thr полиморфизма Met235Thr гена AGT, у которых толщина КИМ ОСА была статистически значимо выше, чем у носителей гомозиготного гена Met/Met (0,820 мм и 0,550 мм, $p=0,0001$). Промежуточные значения толщины КИМ ОСА обнаружили у ММЛ и ПМ с АГ, носителей гетерозиготных вариантов исследованных генов (T/C: 0,720 мм; I/D: 0,585 мм; Met/Thr: 0,720 мм).

Полученные результаты указывают, что экспрессия генотипа C/C гена eNOS (полиморфизм T786C), генотипа D/D гена ACE, генотипа Thr/Thr гена AGT (полиморфизм Met235Thr), реализующаяся под влиянием факторов ХПСС, оказывает влияние на ремоделирование сосудов и миокарда у ММЛ и ПМ через регулирование артериального давления и секрецию эндотелиальных вазорегуляторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стресс в последние десятилетия приобретает междисциплинарный характер. Стресс является предметом изучения в биологии, социологии, медицине и других отраслях знаний и представляет неспецифическую реакцию организма на действие факторов, угрожающих постоянству его гомеостаза. Важным является разграничение понятий биологического и психосоциального стресса. Биологический стресс является результатом прямого повреждающего действия стрессора и реакция на него происходит без участия сознания человека за счет врожденных генетических механизмов и не может контролироваться человеком (Dayas C.V. et al., 2001; Jacobson L., 2005). Реакция на психосоциальный стресс отражает эмоциональную реакцию на действие стрессорных факторов, опосредуется сложными психическими процессами, что в значительной степени определяет индивидуальность в реакции на действие стрессоров, с его когнитивной оценкой, с учетом имеющегося опыта предыдущих событий и в случаях предполагаемой угрозы без непосредственного действия стрессоров.

Реакция на действие стрессоров опосредуется стрессорной системой, оснащенной центральными и периферическими нейроэндокринными механизмами. Стрессорная система (СС) функционирует через координированную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и локуса голубое пятно/адреналин (ГП/А) вегетативной нервной системы, ее симпатического отдела (Морозов В.Н. и Хадарцев А.А., 2010; Szabo et al., 2012; Nicolaidis et al., 2015). Мозг является ключевой структурой в реализации ответов на действие стрессоров (McEwen B.S., 2007, 2017). Стресс включает двухстороннюю связь между мозгом и сердечно-сосудистой, иммунной и метаболической системами через автономную нервную систему и эндокринный механизм (McEwen B.S., 2010).

Хронический стресс связан с избыточной длительной секрецией глюкокортикоидных гормонов и катехоламинов, оказывающих негативное воздействие на различные органы и системы, являясь причиной возникновения

нарушения гомеостаза с неблагоприятным воздействием на многие жизненно важные физиологические функции (Nicolaidis N.C. et al., 2015; Lupien S.J. et al., 2018).

Целью настоящего исследования являлось улучшение качества диагностики сосудисто-мозговых нарушений у лиц, подверженных действию хронического психосоциального стресса через уточнение патофизиологических механизмов их развития, и разработка новых критериев определения и прогноза цереброваскулярных изменений, происходящих под влиянием стрессогенных факторов.

В качестве объекта исследования обследовали машинистов магистральных локомотивов (ММЛ) и помощников машинистов (ПМ), профессия которых признана Международной организацией труда (МОТ) одной из наиболее стрессогенных (МОТ, 2007, 2012). Перед включением в исследование оценивали подверженность их факторам стресса с использованием шкалы психологического стресса PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона (Lemure L. et al., 1990) с целью измерения стрессовых ощущений в соматических, поведенческих и эмоциональных показателях. В настоящей работе обследовали 204 ММЛ и ПМ с показателями психологической напряженности больше 100 баллов (116 баллов (108-127)). В качестве контроля обследовали 100 мужчин-добровольцев, в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст 37,8 лет), которые составили контрольный контингент (КК). В КК вошли практически здоровые люди, работа которых и образ жизни не связаны с чрезмерным воздействием стрессоров: слесари, механики, инженерные работники, экономисты с низкими показателями психологической напряженности (менее 100 баллов, $p < 0,0001$).

Для объективной оценки изменений, вызываемых хроническим стрессом, ММЛ и ПМ были разделены на 5 групп. В основу деления был положен стаж работы (длительность действия стрессоров у машинистов и помощников) и возраст обследованных. КК составил 5 групп, аналогичные группам ММЛ и ПМ по возрасту и стажу работы.

Для оценки реакции организма на хроническое действие факторов хронического психосоциального стресса (ХПСС) определяли содержание в крови

обследуемых гормонов центрального и периферического звеньев стрессорной системы: кортикотропин-релизинг гормон (КТРГ), адренкортикотропный гормон (АКТГ), аргинин-вазопрессин (АВП), кортизол (Кр), кортикостерон (Кс), норадреналин (НА) и адреналин (А), а также эндогенный опиоид бета-эндорфин (Эф), который оказывает регулирующее влияние на активность стрессорной реакции (Valentino R.J. and Bockstaele E.V., 2008).

Полученные данные о секреции гормонов стресса и нейропептидов свидетельствуют об этапности реагирования СС на действие факторов ХПСС. Начальный период характеризуется активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ее центрального и периферического отделов. Происходит увеличение секреции нейропептидов: КРГ и АВП, а также АКТГ и глюкокортикоидных гормонов (ГКГ). Об активации симпатических структур косвенно свидетельствуют низкие уровни катехоламинов в период отдыха участвовавших в исследовании ММЛ и ПМ. Указанный период активации СС длится 5-7 лет.

После первого периода наступает временной отрезок длительностью 7-8 лет, характеризующийся сохранением интенсивной продукции КРГ и АВП на фоне падения образования АКТГ и ГКГ. Фактическое снижение продукции АКТГ до значений контрольного контингента, может быть связано с определенной адаптацией к действию стрессоров и переходом организма на новый уровень гомеостаза (McEwen B.S., 2007; McEwen B.S. and Gianaros P. J., 2010), а также за счет включения механизмов отрицательной обратной связи.

Через 12-15 лет хронического действия стрессоров вновь возрастает избыточная продукция АКТГ и ГКГ (Кр и Кс), как следствие нарушения процессов адаптации к действию стрессоров, которая сохраняется до окончания исследования. Повторному увеличению продукции АКТГ на фоне снижения секреции нейропептидов таламуса способствует длительная стимуляция клеток передней доли гипофиза КТРГ, что приводит к увеличению их количества и повышенной чувствительности к стимуляции, и как следствие, – к росту образования АКТГ (Fuchsl A.M. et al., 2013). Возможной причиной может

являться снижением экспрессии MR и GR рецепторов на клетках, секретирующих АКТГ, что нарушает механизмы отрицательной обратной связи, призванные регулировать производство АКТГ (Harris A.P. et al., 2013). Кроме того, действие факторов ХПСС способствует образованию стойких очагов возбуждения, преимущественно в структурах лимбической системы, которые минуя ПВЯ таламуса напрямую стимулируют выработку АКТГ клетками передней доли гипофиза (Herman J.P. et al., 2013).

На фоне активности ГГНС наблюдается снижение секреции КРГ, вероятно, за счет включения механизмов отрицательной обратной связи (Evanson N.K. et al., 2010). Кроме того, уменьшение образования КТРГ у ММЛ и ПМ может быть связано с возрастным снижением чувствительности нейронов таламуса на повторное действие стрессоров (Goncharova N.D., 2013; Grimm S. et al., 2015).

Хроническое повышение содержания гормонов стресса в крови способно оказывать негативное влияние на эндотелий сосудов, представляющий собой высокодифференцированный барьер и метаболически активный орган, играющий важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза, сохраняющий равновесие между вазодилатацией и вазоконстрикцией (Cahill P.A. and Redmond E.M., 2016). Основными эндотелиальными вазорегуляторами являются оксид азота (NO), эндотелин 1 (ET-1), ангиотензин 2 (АТII) (Ghimire K. et al., 2017; Cahill P.A. and Redmond E.M., 2016).

В процессе исследования наблюдали статистически значимый рост секреции NO ($p < 0,0001$) в первые 15-18 лет (гр.1-гр.3 ММЛ и ПМ) действия факторов хронического стресса с последующим снижением его содержания до уровней контроля (гр.4), а в дальнейшем в гр.5 ММЛ и ПМ падением его продукции ниже показателей гр.5 контроля ($p = 0,0001$).

Увеличение секреции NO связано, с нашей точки зрения, с вазоконстрикторным действием катехоламинов, которое потенцируется АВП (Liu L. et al., 2013), а также прямым сосудосуживающим влиянием ГКГ (Molnar G.A. et al., 2008). Дисбаланс в производстве NO² является свидетельством развития

процессов эндотелиальной дисфункции (ЭД), триггером которой выступают факторы ХПСС.

В процессе исследования были обнаружены изменения в продукции ET-1. В первые годы действия ХПСС отмечался статистически незначимый рост концентрации ET-1 в крови. Однако в гр.4 его содержание было выше значений в аналогичной группе контроля в 3,4 раза ($p=0,0012$). В гр.5 сохранилось статистически значимое повышение уровней ET-1 ($p=0,0002$). Причиной повышения продукции ET-1 может являться гиперсекреция NO (Vaniotis G. and al., 2013), а также стимуляции экспрессии гена *Edn1* высокими уровнями глюкокортикоидных гормонов (Stow L.R. et al., 2012).

Ангиотензин II типа играет важную роль в регуляции объема циркулирующей крови и системного сосудистого сопротивления (Fountain J.H. and Lappin S.L., 2018). Избыточная экспрессия АП II оказывает негативное влияние на функцию эндотелия, способствуя прогрессированию эндотелиальной дисфункции (Siedlinski M. et al., 2017). Статистически значимое повышение содержания АП II выявили в гр.4 и гр.5 ММЛ и ПМ ($p=0,03665$ и $p<0,0001$ соответственно) на фоне высокого содержания ET-1 и падения биодоступности NO. С высокой концентрацией АП II связано угнетение секреции NO посредством ингибирования асимметричного диметиларгинина, снижающего активность eNOS, что также приводит к угнетению образования NO (Wang H. et al., 2016).

Воспаление играет важную роль в развитии и течении процессов эндотелиальной дисфункции, участвуя в повреждении сосудистой стенки (Idris-Khodja N. et al., 2017). Воспаление сопровождает действие ХПСС, принимая активное участие в возникновении и течении обусловленных действием стресса заболеваний (Yun-Zi Liu et al., 2017). Содержание высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), статистически значимо превышающее его содержание в контроле, стали наблюдать, начиная с гр.2 ММЛ и ПМ. С увеличением длительности действия факторов хронического стресса отмечали увеличение активности воспалительных процессов. Если разница в содержании hsCRP между гр.2 машинистов и помощников и аналогичной группой контроля была 22,4%

($p=0,0177$), то между гр.5 ОИ и гр.5 контроля разница составила 46,4% ($p=0,0010$). Прогрессирование воспаления может быть связано с ростом продукции АТII, который, согласно экспериментальным исследованиям, способен уменьшать содержание адипонектина в периваскулярной жировой ткани мышц, тем самым индуцируя воспаление (Marchesi C. et al., 2013). В проведенном исследовании наиболее высокие значения hsCRP наблюдали в период максимального увеличения показателей АТII. Возможна роль ET-1 в течении воспалительных процессов при действии факторов ХПСС за счет активации моноцитов/макрофагов в сосудистой стенке (Javeshghani D. et al., 2013).

Полученные в ходе проведенного исследования данные о продукции эндотелиальных вазорегуляторов позволяют нам сформулировать возможные патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции в условиях действия факторов ХПСС.

Решающее значение в запуске эндотелиальной дисфункции играет хроническое повышение уровней гормонов стресса, в частности, кортизола, как следствие стойкой активации ГГНС и симпато-адреналовой системы (САС).

Хроническая активация САС сопровождается экспрессией собственных альфа- и бета-рецепторов эндотелиоцитов, способствуя повышению тонуса сосудистой системы (Veyama T. et al., 2003; Battault S. et al., 2017). Усилению вазоконстрикторных эффектов катехоламинов содействуют и высокие уровни ГКГ посредством прямого воздействия на киназо-зависимые рецепторы сигнализации гладких мышц сосудов (Molnar G.A. et al., 2008). Кроме того хронический избыток кортизола способствует развитию гипертензии, вызывая нарушение обмена натрия в почках, что способствует активации минералокортикоидных и глюкокортикоидных рецепторов (Hunter R.W. and Bailey M.A., 2015).

Вазокострикция приводит к активации расположенных на поверхности клеток эндотелия рецепторов, катализирующих образование NO, в том числе, за счет экспрессии eNOS (Bruder-Nascimento T. et al., 2015; Battault S. et al., 2018). В

нашем исследовании мы наблюдали повышенную секрецию NO, которая продолжалась порядка 12-15 лет с начального периода действия факторов ХПСС.

Важное значение в нарушении функции клеток эндотелия принадлежит воспалительным процессам. Рост содержания hsCRP мы наблюдали, начиная с гр.2 ММЛ и ПМ и до окончания исследования. ГКГ способствуют расщеплению провоспалительных цитокинов в зрелые цитокины, тем самым обуславливая провоспалительное действие (Busillo J. M., Azzam K. M. and Cidlowski J. A., 2011).

Активная секреция NO с избыточным его образованием сопровождается окислением NO в реакции с кислородом, в результате чего образуется пероксинитрит (ONOO), который является важным элементом в запуске процессов окислительного стресса (ОС) (Forstermann U., 2011). В опубликованной нами работе (Луцкий И.С., Лютикова Л.В. и Луцкий Е.И., 2017) мы показали, что развитие процессов ОС происходит уже в начальный период действия факторов ХПСС. Активация процессов ОС сопровождается постепенным снижением антиоксидантного резерва организма. Наиболее выраженную активность ОС наблюдали на поздних стадиях действия ХПСС на фоне значительного снижения активности антиоксидантных систем. Кроме того ОС принадлежит важное значение в стимуляции процессов сосудистого воспаления (Kuo L. and Hein T.W., 2013).

Длительная напряженная секреция NO стимулирует продукцию ET-1 (Weng Y.H. et al., 2009). Кроме того повышению образования ET-1 способствует избыточная продукция ГКГ (Коноплева Л.Ф., 2011; Nickel T. et al., 2009). Избыточная секреция ET-1 сопровождается усилением вазоконстрикции, в основном за счет накопления кальция внутри миоцитов, что способствует их сокращению (Deacon K., 2010).

На поздних стадиях действия факторов ХПСС ET-1 способен оказывать влияние на течение окислительного стресса через стимуляцию образования ROS, усиливая течение окислительного стресса и процессов сосудистого воспаления (Barhoumi T., 2014; du Plooy C.S. et al., 2017), что мы наблюдали, начиная с гр.3 ММЛ и ПМ. В гр.4 мы отмечали постепенное снижение секреции NO. В гр.5

ММЛ и ПМ содержание NO было в 1,8 раза ниже значений в аналогичной группе контроля. Угнетение секреции NO связано с повышением образования ET-1 и АТII, статистически значимый рост продукции которых мы наблюдали в гр.4 и гр.5 ММЛ и ПМ. Другой причиной снижения секреции NO являются процессы сосудистого воспаления. Максимальное содержание hsCRP наблюдали в гр.5 ММЛ и ПМ, в этот же период произошло существенное снижение продукции NO.

Предположительно, стресс способствует развитию артериальной гипертензии (АГ), в основном, через активацию симпатического отдела нервной системы (Zhang D.Y and Anderson A.S., 2014). Однако полная блокада симпатических рецепторов не приводит к нормализации АГ, что предполагает наличие других факторов возникновения АГ при действии стресса (Ayada C. et al., 2015).

Полученные результаты суточного мониторинга АД показывают, что систолическое АД оказывается статистически значимо повышенным, начиная с гр.1 у ММЛ и ПМ. При этом они находятся в прямой зависимости от длительности действия факторов ХПСС: чем длительнее действие факторов хронического стресса, тем выше цифры систолического АД. Аналогичная ситуация отмечалась с показателями диастолического АД. Имеющиеся данные соответствуют литературным данным, связывающим развитие АГ с действием хронического психологического напряжения, в том числе, и производственного (Rosengren A. et al., 2004; Chandola T. et al., 2006; Liu M. et al., 2017).

Полученные в результате проведенной работы данные позволяют констатировать, что наблюдается статистически значимая зависимость развития АГ от длительности действия факторов ХПСС. На ее возникновение оказывают влияние различные факторы. В начальный период хронического действия стрессоров на повышение АД оказывают влияние высокая продукция глюкокортикоидных гормонов, в частности, кортизола, а также активация симпатoadреналовой системы, что приводит к возникновению вазоконстрикции. На более поздних стадиях влияния ХПСС решающая роль в прогрессировании

артериальной гипертензии принадлежит эндотелиальной дисфункции с высокой продукцией вазоконстрикторов, в частности, ЕТ-1 и АТII.

Развитие процессов эндотелиальной дисфункции, формирование АГ не может не оказывать негативного влияния на показатели линейной скорости кровотока. Нами была исследована ЛСК по общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА) и средней мозговой артерии (СМА) с расчетом индексов пульсации Гослинга (IP) и резистентности Пурсело (IR).

При анализе ЛСК по ОСА получили статистически значимое его снижение в гр.3 ММЛ и ПМ в сравнении с аналогичной группой контроля ($p<0,01$). Снижение продолжилось в гр.4 и достигло своего максимума в гр.5 машинистов и помощников в сравнении с аналогичной группой контроля (57,4%, $p<0,001$). При исследовании индексов IP и IR получили их статистически значимый рост, особенно в гр.2, с постепенным снижением к окончанию исследования. Полученная динамика изменения индексов IR и IP связана с эластическим типом строения ОСА, что согласуется с данными литературы о повышенной чувствительности сосудов эластического типа к изменениям концентрации вазоактивных веществ в крови (Nichols W.W. and Epstein B.J., 2009).

При изучении ЛСК по ВСА также получили статистически значимое его снижение, начиная с гр.3 ММЛ и ПМ ($p<0,0001$), которое продолжилось в последующих группах. Индексы IR и IP в группах контроля имели возрастную тенденцию к снижению. В группах ММЛ и ПМ, напротив, наблюдали рост показателей индексов Пурсело и Гослинга. Рост значений указанных индексов у ММЛ и ПМ связан с изменением тонуса сосудов, которые имеют, преимущественно мышечный тип строения. В начале исследования это было связано с воздействием высоких уровней глюкокортикоидов и катехоламинов, впоследствии при формировании эндотелиальной дисфункции - за счет избыточной секреции эндотелиальных вазоконстрикторов и снижения образования оксида азота.

Линейная скорость кровотока по средним мозговым артериям также снижалась в группах ММЛ и ПМ. Статистически значимое снижение

максимальной ЛСК зафиксировали в гр.4 и гр.5 ММЛ и ПМ ($p=0,0013$ и $p<0,0001$ соответственно). Наиболее существенным было снижение диастолической ЛСК по СМА: его наблюдали уже в гр.3 ($p<0,0001$) и оно было более выраженным в гр.5 (79,7%, $p<0,0001$).

Индексы Пурсело и Гослинга в контроле имели тенденцию к небольшому возрастному снижению (Ефимов А.А., 2011). Индексы IP и IR у ММЛ и ПМ в период исследования постепенно увеличивались. Так, индекс Пурсело вырос на 69,7% ($p<0,0001$), а рост значений индекса Гослинга составил 48,8% ($p<0,0001$). Учитывая мышечный тип строения СМА, рост индексов, свидетельствующий об увеличении периферического сосудистого сопротивления (что особенно заметно в гр.4 и гр.5 ММЛ и ПМ), протекающий в условиях развития и течения процессов эндотелиальной дисфункции, с уверенностью можно связать с действием высоких уровней эндотелиальных сосудосуживающих пептидов на фоне снижения биодоступности оксида азота.

Изучение обмена холестерина у ММЛ и ПМ выявило рост содержания холестерин липопротеидов низкой плотности, начиная с гр.3 (0,0307) с максимумом в гр.5 ($p<0,0001$). Статистически значимых изменений содержания холестерин липопротеидов высокой плотности за период наблюдения не выявлено. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о влиянии факторов хронического психосоциального стресса на обмен холестерина, преимущественно на обмен ХЛПНП, что согласуется с имеющимися в доступной литературе клиническими и экспериментальными работами (Гарганеева Н.П., 2008; Diaconu C.et al., 2011; Devaki M. et al., 2013). Указанный факт во многом связан с избыточной продукцией глюкокортикоидных гормонов, оказывающих влияние на процессы липолиза и деградации ХЛПНП.

Ремоделирование сосудов и сердца представляет собой компенсаторную реакцию на изменения центральной гемодинамики, нарушения секреторной функции эндотелия (Гончар А.В. и соавт., 2013). Процесс ремоделирования связывают с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (Григоричева Е.А. и соавт., 2011). В систему биологических маркеров раннего и

бессимптомного атеросклероза входит оценка изменений толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА) (Танащян М.М. и соавт., 2015). Европейское общество гипертензии / Европейское общество кардиологов рекомендует в качестве маркера поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии считать толщину КИМ ОСА более 0,9 мм или наличие атеросклеротической бляшки (ESH/ESC, 2013).

В нашем исследовании первые годы действия стрессоров сопровождались более быстрыми темпами увеличения размеров КИМ ОСА у ММЛ и ПМ в сравнении с контролем. Между гр.1 и гр.2 машинистов и помощников прирост размеров КИМ в годовом исчислении составил 0,009 мм, что было в 3,5 раза больше в сравнении с аналогичным временным периодом в контроле. Между гр.2 и гр.3 машинистов и помощников годовой прирост толщины КИМ ОСА составил 0,006 мм, что 1,7 раза превышало аналогичный показатель в контроле. Максимальные темпы увеличения размеров КИМ ОСА у машинистов и помощников отмечались между гр.3 и гр.4, и составили 0,016 мм в год (в контроле - в 2,7 раза меньше). В последующем темпы прироста толщины КИМ у ММЛ и ПМ были меньше и существенно не отличались у ММЛ и ПМ, и в контроле. Одной из причин увеличения толщины КИМ ОСА в гр. 4 является заметное снижение секреции NO в этой группе, что на фоне высокой концентрации ET-1, hsCRP и ХЛПНП снижает антиатерогенное действие NO (Kuhlencordt P.J. et al., 2001).

Ремоделирование сердца представляет собой структурно-геометрические изменения левого желудочка (ЛЖ), включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции (Беленков Ю.Н., 2002).

Увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у ММЛ и ПМ в сравнении с контролем зафиксировали в гр.2 ($p < 0,0001$). В последующих группах ММЛ и ПМ наблюдали дальнейшее увеличение ММЛЖ, в гр.5 разница достигла 21,6% ($p < 0,0001$).

Масса миокарда левого желудочка, превышающая 224 гр у мужчин, является фактором риска развития ССЗ (Lang R.M. et al., 2006). В группах машинистов и помощников было выявлено 42 человека с ММЛЖ ≥ 224 гр, в группах контроля таких пациентов было только 4, что статистически значимо меньше ($\chi^2=15,43$; $p=0,0001$).

Важным для оценки типа ремоделирования миокарда является расчет индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Его статистически значимое увеличение наблюдали уже в гр.2 ММЛ и ПМ ($p=0,0004$), которое продолжилось в последующих группах.

Индекс массы миокарда левого желудочка, превышающий значения 115 гр/м^2 , зафиксирован у 21 машиниста и помощника, и у 2 представителей контроля ($\chi^2=8,12$, $p=0,0044$). Нормальную геометрию сердца из участвующих в исследовании имели 91 представитель контроля (91%) и 95 машинистов и помощников (59,4%), что было статистически значимо больше в группах контроля ($\chi^2=4,85$, $p=0,0277$). Концентрический тип ремоделирования миокарда ($\text{ОТСЛЖ} > 0,42$, $\text{ИММЛЖ} \leq 115 \text{ гр/см}^2$) наблюдали у 40 ММЛ и ПМ, и у 8 представителей контроля ($\chi^2=8,45$, $p=0,0036$). Концентрическую гипертрофию миокарда ($\text{ОТСЛЖ} > 0,42$, $\text{ИММЛЖ} > 115 \text{ гр/см}^2$) обнаружили у 13 ММЛ и ПМ, в контроле подобных изменений не наблюдали ($\chi^2=7,89$, $p=0,0050$). Эксцентрическая гипертрофия миокарда ($\text{ОТСЛЖ} \leq 0,42$, $\text{ИММЛЖ} > 115 \text{ гр/см}^2$) присутствовала у 12 машинистов и помощников и у 1 человека из контрольной группы ($\chi^2=5,03$, $p=0,0249$).

Полученные в процессе исследования результаты позволяют утверждать, что действие факторов ХПСС способствует развитию ремоделирования сосудов и сердца. Указанные процессы протекают параллельно и коррелируют с длительностью пребывания в условиях стресса, выраженностью АГ.

Натрийуретические пептиды являются антагонистами ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (Манасова З.Ш. и Мальцева А.С., 2017). Их усиленная секреция вследствие повышенной нагрузки на миокард предшествует процессам ремоделирования (Matsuo A. et al., 2018).

Наблюдали статистически значимый рост в крови предсердного и мозгового натрийуретических пептидов (ANP и BNP), начиная с гр.3 ММЛ и ПМ. В последующих группах повышенная секреция указанных пептидов на статистически значимом уровне сохранилась, однако имела тенденцию к постепенному снижению.

Активная секреция натрийуретических пептидов в первые годы действия факторов стресса (как признак нагрузки на кардиомиоциты) указывает, что процессы ремоделирования миокарда дебютируют в первые годы действия стрессоров. В этот период нагрузка на миокард возрастает за счет формирующегося на фоне высоких уровней гормонов стресса вазоспазма, приводящего к увеличению периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, на ремоделирование миокарда оказывают непосредственное влияние высокие уровни глюкокортикоидных гормонов, способные вызывать гипертрофию кардиомиоцитов (Mannic et al., 2013). В более поздний период действия ХПСС на ремоделирование миокарда оказывает влияние эндотелиальная дисфункция с избыточной секрецией эндотелиальных вазоконстрикторов, в частности, ET-1 и АТII, на фоне снижения биодоступности оксида азота (Paulus W.J. and Tschöpe C., 2013).

За последние десятилетия в международных этногеографических исследованиях выявлено около 20 основных генов-кандидатов, ассоциированных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (Пузырев В.П. и соавт., 2006; Шевченко О.В. и соавт., 2011). Достижения социальной геномики свидетельствуют о влиянии социально-экологических факторов на формирование поведенческих фенотипов и повышенную восприимчивость к определенным заболеваниям (Cohen S. et al., 2007).

Проведен сравнительный анализ влияния распределения частот аллелей и генотипов на формирование артериальной гипертензии в условиях действия факторов хронического стресса у ММЛ и ПМ с артериальной гипертензией и без таковой. В анализ включили 61 машиниста и помощника с артериальной гипертензией (по данным суточного мониторинга АД (СМАД)) и 50 ММЛ и

ПМ без артериальной гипертензии в качестве контроля. Анализировали распределение аллелей и генотипов генов eNOS (полиморфизма T786C), ACE, AGT (полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr), которые соответствовали теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга.

У ММЛ и ПМ с АГ, гомозиготных по аллелю С гена eNOS, систолическое и диастолическое АД было статистически значимо выше, чем у гомозигот по аллелю Т. Промежуточные значения систолического и диастолического АД были у носителей гетерозиготного генотипа (Т/С). Риск развития АГ при гомозиготном варианте С/С выше ($OR=7,6$ (2,12–27,6), $p<0,01$), чем при наличии гетерозиготного варианта Т/С ($OR=1,2$ (0,573–2,566), $p=0,133$). Генотип С/С является независимым фактором риска развития АГ у машинистов и помощников. В ходе проведенного исследования показано, что сам факт наличия аллеля С является фактором риска развития АГ ($OR=3,4$ (1,9–5,98), $p=0,0001$) при сравнении с машинистами и помощниками, обладателями аллеля Т.

При анализе полиморфизма I/D гена ACE у машинистов и помощников с АГ наиболее высокие значения систолического и диастолического АД наблюдали у гомозигот по аллелю D, в отличие от гомозигот по аллелю I, при котором зафиксировали самые низкие значения АД. Промежуточные значения систолического и диастолического АД были у ММЛ и ПМ с гетерозиготными генами. При хроническом действии стрессоров аллель D полиморфизма гена ACE ассоциируется как с артериальной гипертензией, так и с уровнями САД и ДАД. Произведенный расчет рисков развития АГ в зависимости от полиморфизма гена ACE указывает на возможную роль в этом процессе генотипа D/D в условиях действия ХПСС ($p<0,01$). Полученные данные согласуются с рядом популяционных исследований, в которых показана ассоциация генотипа D/D с артериальной гипертензией (Borah P.K. et al., 2012; Avila-Vanzzini N. et al., 2015).

Анализ связи полиморфизма Thr174Met гена AGT с показателями суточного мониторинга АД не выявил статистически значимой связи показателей САД и ДАД с различными генотипами указанного гена.

Анализ связи полиморфизма Thr235Met гена AGT с показателями суточного мониторирования АД продемонстрировал более высокие цифры систолического АД у ММЛ и ПМ с АГ, гомозиготных по аллелю Thr, ниже цифры АД были выше у машинистов и помощников с гомозиготным геном по аллелю Met ($p=0,0529$). Более значимая статистическая разница по указанным аллелям выявлена для показателей диастолического АД ($p=0,0012$) при генотипе Met/Met. Средние показатели систолического АД и диастолического АД зафиксированы при гетерозиготном генотипе Met/Thr.

Полученные в результате проведенного исследования данные позволяют утверждать, что у носителей полиморфизмов T786C гена eNOS, I/D гена ACE и Met235Thr гена AGT хронический стресс является фактором риска развития АГ, выступая в качестве триггера экспрессии генотипов, связанных с регуляцией АД.

Полученные в процессе исследования данные позволяют утверждать, что экспрессия генотипа C/C полиморфизма T786C гена eNOS, генотипа I/I гена ACE, генотипов Met/Met Met/Thr полиморфизма Met235Thr гена AGT, наблюдаемая при действии факторов ХПСС, участвует в регуляции секреции эндотелиальных вазорегуляторов, оказывая влияние на течение процессов эндотелиальной дисфункции.

При оценке ремоделирования ОСА установили, что максимальная выраженность изменений КИМ ОСА имела место у носителей генотипов с максимальной степенью ремоделирования миокарда. Так у ММЛ и ПМ с АГ, гомозиготных по аллелю C полиморфизма T786C гена eNOS, толщина КИМ ОСА была статистически значимо больше в сравнении с носителями гомозиготного гена по аллелю T ($p=0,0002$). У гомозигот по аллелю D гена ACE также статистически значимо больше была толщина КИМ ОСА (0,80 мм) в сравнении с гомозиготными носителями аллеля I ($p=0,00010$). Подобная ситуация наблюдалась и у ММЛ и ПМ с АГ, носителями гомозиготного варианта по аллелю Thr полиморфизма Met235Thr гена AGT, у которых толщина КИМ ОСА была статистически значимо выше, чем у носителей гомозиготного гена Met/Met ($p=0,0001$). Промежуточные значения толщины КИМ ОСА обнаружили у ММЛ и

ПМ с АГ, носителей гетерозиготных вариантов исследованных генов (T/C: 0,720 мм; I/D: 0,585 мм; Met/Thr: 0,720 мм).

Полученные результаты указывают, что экспрессия генотипа C/C гена eNOS (полиморфизм T786C), генотипа D/D гена ACE, генотипа Thr/Thr гена AGT (полиморфизм Met235Thr), реализующаяся под влиянием факторов ХПСС, оказывает влияние на ремоделирование сосудов и миокарда у ММЛ и ПМ через регулирование артериального давления и секрецию эндотелиальных вазорегуляторов.

По полученным в ходе исследования результатам проведена оценка 10-летнего риска сердечно-сосудистой смертности (от кардиальных и церебральных событий) с учетом величины АД, наличия сердечно-сосудистых факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней, диабета, клинически манифестных сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек (2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension). В группах ММЛ и ПМ и контроле произведена оценка следующих факторов риска: уровня АД, наличия дислипидемии (общий холестерин >4,9 ммоль/л, и/или ХЛНП >3,0 ммоль/л и/или ХЛВП <1,0 ммоль/л, ТГ >1,7 ммоль/л), ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²), признаков абдоминального ожирения (окружность талии ≥ 102 см), табакокурения. Из бессимптомного поражения органов-мишеней оценивали эхо-кардиологические признаки ГЛЖ (ИММЛЖ ≥ 115 г/м²), утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) ОСА (КИМ ОСА >0,9 мм) или наличие в них атеросклеротических бляшек.

При оценке 10 летнего риска смертности от кардиоцеребральных событий с учетом выявленных факторов риска и бессимптомного поражения органов-мишеней получены следующие результаты. Общее количество людей в группах ММЛ и ПМ с рисками различной степени было 64,5%, в группах контроля - 8%, что имеет высокую статистическую значимость ($\chi^2=32,55$, $p<0,001$). Низкий риск определен у 9,9% ММЛ и ПМ, и 2% обследованных в контроле ($\chi^2=4,72$, $p=0,029$), средний-низкий риск – у 5% машинистов и помощников, и у 2% у добровольцев ($\chi^2=1,67$, $p=0,196$), средний риск в 7,9% случаев у ММЛ и ПМ, и 3% случаев в контроле ($\chi^2=0,87$, $p=0,350$), средний-высокий риск имел место у 19,3%

ММЛ и ПМ, и у 1% в контроле ($\chi^2=17,19$, $p<0,001$), высокий риск определен у 20,7% машинистов и помощников, случаев высокого риска у обследованных группы контроля не было ($\chi^2=21,65$, $p<0,001$), очень высокий риск выявлен у 1,4% ММЛ и ПМ.

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что пребывание в условиях действие ХПСС способствует росту числа факторов риска у машинистов и помощников, увеличивающих 10-летний риск сердечно-сосудистой смертности (от кардиальных и церебральных событий).

ВЫВОДЫ

1. Действие факторов хронического стресса сопровождается этапной реакцией центральных и периферических звеньев стрессорной системы: начальный период продолжается на протяжении 5-7 лет, характеризуется активацией продукции центральных (КТРГ, аргинин-вазопрессин, АКТГ) и периферических (кортизол, кортикостерон, адреналин) стрессорных гормонов, сменяется периодом снижения возбудимости гипофизарно-надпочечникового звена стрессорной системы со снижением уровней гормонов стресса до контрольных значений. Продолжающееся действие факторов хронического стресса через 7-9 лет приводит к повторной активации гипофизарно-надпочечниковой системы с избыточным содержанием в крови АКТГ и глюкокортикоидов, которая удерживается длительное время, на фоне постепенного снижения продукции АВП и КТРГ.

2. Хронический стресс способствует формированию артериальной гипертензии: на начальных этапах действия стрессоров за счет высокого содержания глюкокортикоидов (кортизола, кортикостерона), а также активации симпато-адреналовой системы. В более поздние сроки по причине дисфункции в продукции эндотелиальных вазорегуляторов: снижении секреции вазодилататоров (оксида азота) и усилении образования вазоконстрикторов (эндотелина-1, ангиотензина II), а также развития процессов ремоделирования сосудов.

3. Хроническое действие стрессоров сопровождается возникновением эндотелиальной дисфункции. В первые годы действия стрессоров происходит увеличение секреции оксида азота в ответ на вазоконстрикцию, вызванную избыточной продукцией глюкокортикоидов, активацией симпато-адреналовой системы. В дальнейшем текущее системное воспаление, увеличение выработки эндотелина-1, высокое содержание кортизола приводят к снижению секреции оксида азота. В более поздние сроки влияния факторов хронического стресса

(после 20 лет) течение эндотелиальной дисфункции усугубляется ростом уровней ангиотензина II, что способствует дополнительному угнетению синтеза оксида азота.

4. Длительное действие хронического стресса способствует возникновению процессов ремоделирования как сосудистой системы, в частности магистральных артерий головы, так и миокарда. Иницируется ремоделирование артериальной гипертензией, позднее в ее развитии принимает участие эндотелиальная дисфункция. Дебютируют процессы ремоделирования в миокарде, о чем свидетельствует возникновение признаков гипертрофии левого желудочка (по данным Эхо-КГ) в ранние сроки действия хронического стресса на фоне увеличенного образования натрийуретических пептидов. Пик ремоделирования сосудов совпадает с активностью процессов эндотелиальной дисфункции.

5. Действие хронического стресса приводит к снижению показателей линейной скорости кровотока по сосудам мозга за счет повышения сосудистого тонуса, снижения эластичности сосудистой стенки и повышения периферического сосудистого сопротивления. В качестве причин, приводящих к снижению мозгового кровотока, выступает совокупное действие формирующейся артериальной гипертензии, протекающей эндотелиальной дисфункции и процессов ремоделирования сосудистой системы.

6. В условиях действия факторов хронического стресса экспрессия полиморфизма T786C гена eNOS, полиморфизма I/D гена ACE, полиморфизма Met235Thr гена AGT повышает риск развития артериальной гипертензии. Экспрессия генотипов TC и CC гена eNOS, генотипов Thr235Thr и Thr235Met гена AGT, генотипов DD и ID гена ACE в условиях действия ХПСС ассоциируется со снижением секреции эндотелиального вазодилатора оксида азота и увеличением продукции вазоконстриктора эндотелина-1, избыточным образованием ангиотензина II, активацией процессов ремоделирования сосудов и сердца, и, как следствие, формированием артериальной гипертензии.

7. Хроническое действие стрессоров выступает в качестве триггерного механизма формирования и активации факторов риска сердечно сосудистой

патологии. Хронический стресс статистически значительно увеличивает 10-летний риск сердечно-сосудистой смертности от кардиальных и церебральных событий.

8. Хронический стресс сопровождается нарушением обмена липидов крови: происходит рост общего холестерина, в основном за счет увеличения доли фракции ХЛПНП. Процесс развития дислипидемии находится в зависимости от длительности хронического действия стрессоров. Увеличение содержания ХЛПНП, протекающее на фоне системного воспаления, повышает риск атеросклеротического поражения сосудов, о чем свидетельствует статистически значимая большая частота встречаемости бессимптомного поражения магистральных артерий головы у машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов.

9. Негативное действие факторов хронического производственного психосоциального стресса на организм сопровождается высоким содержанием стрессорных гормонов в крови (АКТГ >40 пг/мл и кортизола >420 нмоль/мл), стабильно высокими уровнями артериального давления, признаками ремоделирования сосудов (КИМ ОСА >0,9 мм или наличие атеросклеротической бляшки) и сердца (индекс массы миокарда левого желудочка ≥ 115 г/м²), выявляемыми методом ультразвуковой диагностики. Неблагоприятным для формирования артериальной гипертензии при хроническом действии стрессоров является наличие генотипов Т/С и С/С полиморфизма T786C гена eNOS, генотипов Thr/Thr и Thr/Met полиморфизма Thr235Met гена AGT, генотипов D/D и I/D гена ACE.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании мероприятий по контролю артериальной гипертензии у лиц, подверженных хроническому действию стрессоров, следует учитывать, что в начальный период действия стрессоров (10-12 лет) в формировании артериальной гипертензии ведущая роль принадлежит активации симпатoadреналовой системы. В более поздние сроки возрастает роль сосудистых вазоконстрикторов, в частности ангиотензина II и эндотелина 1.

2. В качестве маркеров, позволяющих оценить подверженность влиянию факторов хронического стресса, целесообразно определять содержание в крови гормонов стресса: АКТГ и кортизола. Риск развития стрессорных болезней являются уровни АКТГ > 40 пг/мл и кортизол > 420 нмоль/мл.

3. При отборе в профессии, связанные с чрезмерным действием стрессоров, необходимо исследовать полиморфизм генов eNOS, AGT и ACE. Наличие генотипов T/C и C/C полиморфизма T786C гена eNOS, генотипов Thr/Thr и Thr/Met полиморфизма Thr235Met гена AGT, генотипов D/D и I/D гена ACE повышает риск развития артериальной гипертензии.

4. Так как хронический стресс выступает в качестве триггера возникновения и активации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, целесообразно регулярно мониторировать уровни артериального давления, состояние органов-мишеней (КИМ ОСА, индекса массы миокарда левого желудочка (методом ультразвукового дуплексного сканирования), показатели липидограммы, состояние мозговой гемодинамики у лиц, подверженных действию хронического стресса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении последующих исследований, направленных на изучение влияния хронического психосоциального стресса на патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции. В частности, необходимо уточнение роли и значения процессов оксидативного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции при хроническом действии стрессоров, более детальное исследование роли сосудистого воспаления с исследованием продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Учитывая негативное влияние хронического психосоциального стресса на мозговую гемодинамику, представляет интерес изучение возможных структурных изменений вещества мозга, в частности, формирование «немых» повреждений мозга, а также их влияние на когнитивные функции.

Полученные данные о механизмах формирования артериальной гипертензии при действии хронического психосоциального стресса предполагают изучение способов коррекции артериальной гипертензии в зависимости от длительности пребывания в условиях хронического действия стрессоров.

Учитывая важную роль эндотелиальной дисфункции в формировании артериальной гипертензии и процессах ремоделирования сердца и сосудов, перспективным является исследование возможностей коррекции секреторных нарушений в сосудах эндотелия известными в настоящее время фармакологическими способами.

Интересным является дальнейшее изучение влияния хронического психосоциального стресса на экспрессию известных полиморфизмов генов, оказывающих влияние на патогенетические механизмы формирования сердечно-сосудистых заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. - 2004. – Т. 4, № 1. – С. 22–23.
2. Алиев, О.Т. Воздействие вредных и опасных факторов условий труда на машинистов локомотивов / О.Т. Алиев // Известия Петербургского университета путей сообщения. – 2015. - № 4. – С. 21–28.
3. Анищенко, Т.Г. Половые различия в чувствительности сердечно-сосудистой системы к стрессу и к модуляции симпатической активности у нормотензивных и гипертензивных крыс / Т.Г. Анищенко, О.В. Семякина-Глушковская, В.А. Бердникова, А.Д. Рудковская // Известия Саратовского университета. Серия Химия. Биология. – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 13–20.
4. Анохин, П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса / П.К. Анохин. – М.: Медицина, 1968. – 546 с.
5. Анохин, П.К. Эмоции и эмоциональные расстройства / П.К. Анохин. – М.: Медицина. - 1966. – 420 с.
6. Анохин, П.К. Эмоциональное напряжение как предпосылка к развитию неврогенных заболеваний сердечно-сосудистой системы / П.К. Анохин // Вестник АМН СССР. – 1965. – № 6. – С. 10–18. Антонов, Е.В. Стресс и артериальная гипертония: крысы линии НИСАГ (ISIAN) / Е.В.
7. Антонов, Ю.В. Александрович, А.А. Серяпина [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2015. – Т. 19, № 4. – С. 455–459.
8. Беленков, Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход / Ю.Н. Беленков // Сердечн. недостаточность. - 2002. - Т. 14, № 4. - С.1 61–163.
9. Бойцов, С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии / С.А. Бойцов // Болезни сердца и сосудов – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 35–40.
10. Василенко, В.С. Патогенетические механизмы развития стрессорной кардиомиопатии у высококвалифицированных спортсменов / В.С. Василенко,

Ю.Б. Семенова // Педиатр. - 2013. – Т. 4, № 2. – С. 57–61.

11. Вербовой, А.Ф. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / А.Ф. Вербовой, А.В. Пашенцева, Н.И. Вербовая // Университетская медицина Урала. – 2018. – Т. 1, №12. – С. 14–19.

12. Винокуров, Е.В.(1) Взаимосвязь депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) / Е.В. Винокуров, В.С. Собенников, Л.В. Рычкова // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 5. –С. 124–128.

13. Винокуров, Е.В.(2) Депрессия и кардиологические заболевания (обзор литературы) / Е.В. Винокуров, В.С. Собенников // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 63-67.

14. Водопьянова, Н.Е. Синдром выгорания / Н.Е. Водопьянова, Е.С. Старченко. - 2-е изд. – СПб., 2008. – 336 с.

15. Гарганеева, Н.П. Психосоциальный стресс и метаболизм липидов: концепция факторов риска и новый подход к профилактике сердечно–сосудистых заболеваний / Н.П. Гарганеева// РМЖ. – 2008. – №. 12. – С. 1712–1720.

16. Гиляревский, С.Р. Интеграция биомаркеров в практику лечения больных с сердечной недостаточностью: роль определения уровня натрийуретических пептидов в крови / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 863–870.

17. Голиков, П.П. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // П.П. Голиков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. - № 2. – С. 6–9.

18. Гончар, А.В. Ремоделирование общих сонных артерий у больных гипертонической болезнью и ожирением / А.В. Гончар, О.Н. Ковалева, А.Т. Хмара // Научные ведомости Белгородского государственного Университета. – 2013. – Т. 18, № 23. – С. 73–78.

19. Григоричева, Е.А. Ремоделирование сердца и сосудов у мужчин в возрасте 45-54 лет с высоким нормальным уровнем артериального давления и его

связь с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений / Е.А. Григоричева, Э.Г. Волкова, А.В. Сорокина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 64–68.

20. Дмитренко, Н.П. Роль взаимодействия путей метаболизма формальдегида и оксида азота в механизме их токсического действия. 3. Основные участки обмена формальдегида и оксида азота, опосредующие их эффекты / Н.П. Дмитренко, А. Холиан // Укр. біохім. журнал. – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 72–90.

21. Емелькина, В.В. Современные представления о патофизиологии атерогенеза / В.В. Емелькина, И.А. Карасов // Международный студенческий вестник. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 260–263.

22. Ермакова, И.В. Современные представления о механизмах регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы / И.В. Ермакова // Новые исследования. – 2014. – Т. 41, № 4. – С. 77–86.

23. Ефимов, А.А. Морфологический анализ возрастных изменений артериальной стенки / А.А. Ефимов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2011. - № 3. – С. 8–12.

24. Железкова, А.А. Возрастное изменение диаметра внутренних сонных артериях / А.А. Железкова, Ю.Ю. Скоробогатов, О.В. Филатов // Известия Алтайского государственного университета. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 26–29.

25. Жуков, Ю.Ю.(1) Влияние спортивного стресса на иммунологический статус и состояние здоровья спортсменов / Ю.Ю. Жуков // Научно-теоретический журнал “Ученые записки”. – 2009. – Т. 54, № 8. – С. 50–55.

26. Жуков, Ю.Ю.(2) Уровень кортизола как маркер хронического стресса и его влияние на организм спортсмена / Ю.Ю. Жуков // Научно-теоретический журнал “Ученые записки”. – 2009. – Т. 55, № 9. – С. 33–38.

27. Здюмаева, Н.П. Экспериментальное исследование роли антидиуретического гормона в механизме гемореологических перестроек / Н.П. Здюмаева // Биомедицина. – 2014. - № 4. – С. 31–39.

28. Карабаева, А.Ж. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии / А.Ж. Карабаева, А.М. Есаян // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – Т. 17. – С. 15–21.
29. Киричук, В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф. Киричук. – Саратов: Изд-во СГУ, 2008. – 129 с.
30. Коломоец, Н.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение: новое направление в кардиологии / Н.М. Коломоец // Военно-медицинский журнал. – 2001. – Т. 322, № 5. – С. 29–34.
31. Коноплева, Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л.Ф. Коноплева // Therapia. – 2011. – Т. 56, № 3. – С. 26–30.
32. Корякина, Л.Б. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца / Л.Б. Корякина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – Т. 90, № 2(1) – С. 165–170.
33. Куликов, В.А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза / В.А. Куликов // Вестник ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 16–24.
34. Ланг, Р.М. Рекомендации по количественной оценке структуры и функций камер сердца / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 95, №3. – С. 1–28.
35. Левина, Л.И. Аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа как ранний маркер развития стрессорной кардиомиопатии у спортсменов / Л.И. Левина, В.С. Василенко // Вестник СПбГУ. Серия 11. – 2011. – Т. 11, № 4. – С. 11–17.
36. Луцкий, И.С. Патологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции в условиях хронического стресса / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, Е.И. Луцкий // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – Т. 56, №1. – С. 37–42.
37. Люлько, О.М. Медицинский контроль за безопасностью руху / О.М. Люлько,

В.М. Івасенко, Л.В. Стераненко / О.М. Люлько // Медицина залізничного транспорту України. – 2008. - № 23. – С. 86–89.

38. Маковеева, Е.А. Среднее гемодинамическое артериальное давление как интегративный показатель поражения органов мишеней (сердца) при гипертонической болезни / Е.А. Маковеева // «Современная медицина: актуальные вопросы»: сборник статей по материалам XXV международной научно-практической конференции. - Новосибирск: СибАК, 2013. - Т. 25, № 11. – С. 22–31.

39. Максимов, С.А. Роль профессионального отбора в распространенности артериальной гипертензии: «эффект здорового» и «нездорового рабочего» / С.А. Максимов, Г.В. Артамонова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 9. – С. 37–41. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i9.777>

40. Манасова, З.Ш. Физиология и клиническое значение натрийуретических пептидов в кардиологической практике / З.Ш. Манасова, А.С. Мальцева // Журнал научных статей: Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 9. – С. 163–166.

41. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 12. – С. 62–72.

42. Матющенко, Н.С. Комбинированное действие факторов окружающей среды на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы / Н.С. Матющенко, Дж.З. Закиров, Э.М. Кучук [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 17–23.

43. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. - М.: Медицина, 1988. - 256 с.

44. Морозов, В.Н. К современной трактовке механизмов стресса / В.Н. Морозов, А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. - Т. XVII, № 1. – С. 15–17.

45. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова / Медицинские

новости. – 2008. - № 11. – С. 7–13.

46. Никитин, Ю.П. Основные липидные параметры жителей Новосибирска / Ю.П. Никитин, К.В. Макаренкова, С.К. Малютина [и др.] // Атеросклероз. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 14-20.

47. Николаев, Е.Л. Психосоциальные риски и ресурсы при сердечно-сосудистых заболеваниях / Е.Л. Николаев, Е.Ю. Лазарева // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. – 2014. - № 10. 0 С. 109–130.

48. Обыденникова, О.Н. Влияние генетических факторов на течение артериальной гипертонии у работников локомотивных бригад // О.Н. Обыденникова, Н.Н. Крюков, Г.И. Киселева [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т. 13, № 1(7). – С. 1788–1791.

49. Омеляненко, М.Г. Психозомоциональные нарушения и эндотелиальная дисфункция в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом / М.Г. Омеляненко, В.А. Шумакова, Н.А. Суховой [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, № 3. – С. 18–24.

50. Орлова, Н.В. Изучение генетической обусловленности артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний / Н.В. Орлова, В.Ф. Ситников, И.И. Чукаева [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 81–84.

51. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов/ под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 4–38.

52. Пузырев, В.П. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум / В.П. Пузырев, О.А. Макеева, М.В. Голубенко // Информационный вестник ВОГИС. – 2006. – Т.10, №3. – С. 479–491.

53. Румянцев, Е.Е. Взаимосвязь типа хронического стресса и особенностей ремоделирования стенки бедренной артерии в эксперименте /Е.Е.

Румянцев // Вестник Новгородского государственного университета. – 2014. – N 78. – С. 28–32.

54. Свистунов, А.А.^{[L][SEP]}Систолическое артериальное давление: биофизические, возрастные и гендерные особенности / А.А. Свистунов, Т.П. Денисова, Е.Г. Волкова [и др.] //^{[L][SEP]} Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 19, N 1. – С. 75–79.

55. Сейдахметова, З.Ж. Влияние иммобилизационного стресса на реактивность симпато-адреналовой системы и резистентность эритроцитов у крыс в периоды маммо- и лактогенеза / З.Ж. Сейдахметова, Г.К. Ташенова // БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН. - 2005. - N4 (118). – С. 93-95.

56. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М.: Медицина, 1960. – 254 с.

57. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье // Пер. с англ.; общ. ред. Е.М. Крепса. – М.: Прогресс, 1979. – 124 с.

58. Старков, Г.А. Энвас и среднее гемодинамическое давление – Г.А. Старков // Доктор.Ру. – 2004. - N 3. – С. 19–21.

59. Стороженко, С.Ю. Состояние периферического сосудистого сопротивления, мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертензией / С.Ю. Стороженко, Ю.И. Афанасьев // Российский медицинский журнал. – 2009. - N 3. – С. 9–14.

60. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. Системные основы эмоционального стресса / К.В. Судаков, П.Е. Умрюхин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 112 с.

61. Танащян, М.М. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска / М.М. Танащян, А.А. Раскуржаев, А.А. Шабалина [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – N 9(3). - С. 20–25.

62. Телкова, И.Л. Профессиональные особенности труда и сердечно-сосудистые заболевания: риск развития и проблемы профилактики. Клинико-эпидемиологический анализ / И.Л. Телкова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 26, № 1. – С. 17–26.

63. Томова, Т.А. Влияние иммобилизации на показатели стресс-реакции у крыс и собак / Т.А. Томова, Е.Ю. Просекина, Т.А. Замощина [и др.] // Вестник Томского государственного университета. Биология. - 2014. - N 1 (25). - С. 183–198.
64. Филатова, О.В. Возрастные и половые особенности гемодинамических характеристик артерий головного мозга / О.В. Филатова, А.А. Сидоренко // Acta Biologica Sibirica. – 2015. – Т. 1, N 3-4. – С. 199–243.
65. Фокин, В.Ф. Влияние возраста на реактивность системы кровоснабжения и когнитивные функции больных дисциркуляторной энцефалопатией / В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Б. Медведев [и др.] // Журнал «Асимметрия». – 2017. – Т. 4, N 11. – С. 17–29.
66. Шевченко, О.В. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) / О.В. Шевченко, А. А. Свистунов, В. Б. Бородулин [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 83–87.
67. Шилов, Б.И. Адренергические механизмы регуляции функций фагоцитирующих клеток периферической крови крыс при остром стрессе / Б.И. Шилов, Е.Г. Орлова // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 1, N 4. – С. 29–36.
68. Абдуллаев, Р.Я. Допплерографія судин головного мозку: методологічні аспекти і нормальна анатомія (Допплерографія сосудов головного мозга: методологические аспекты и нормальная анатомия) / Р.Я. Абдуллаев, Л.А. Сісун // Український Радіологічний Журнал. – 2010. – Т. 18, № 1. – С. 48–53.
69. Abraham, J. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists / J. Abraham, J.O. Mudd, N. Kapur [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. - N 53. - P. 1320–1325.
70. Aguilera, G. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress / G. Aguilera / Front Neuroendocrinol. – 1994. – Vol. 15, N 4. – P. 321-350.

71. Aguilera, G. The molecular physiology of CRH neurons / G. Aguilera, Y. Liu // *Front. Neuroendocrinol.* – 2012. – Vol. 33, N 1. – P. 67–84.
72. Aguilera, G. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation / G. Aguilera, C. Rabadan-Diehl // *Regul. Pept.* – 2000. – Vol. 96. – P. 23–29.
73. Ahmad, S. Chymase mediates angiotensin-(1–12) metabolism in normal human hearts / S. Ahmad, C.C. Wei, J. Tallaj [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2013. – N 7. – P. 128–136.
74. Ahmad, S. Chymase-dependent generation of angiotensin II from angiotensin-(1–12) in human atrial tissue [Electronic resource] / S. Ahmad, T. Simmons, J. Varagic [et al.] // *PLoS/One* 6. - December 13, 2011. - URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028501>.
75. Al-Damluji, S. Activation of central α 1-adrenoceptors in humans stimulates secretion of prolactin and TSH, as well as ACTH / S. Al-Damluji, D. Francis // *Am. J. Physiol.* – 1993. – V. 264, No 2, Pt 1. – P. 208–214.
76. Albert, M.A. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events / M.A. Albert, R.J. Glynn, J. Buring [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 2619–2626. [10.1161/circulationaha.106.660043](https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.660043).
77. Amato, M. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings / M. Amato, P. Montorsi, A. Ravani [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2094–2101.
78. Aminbakhsh, A. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review / A. Aminbakhsh, G.B. Mancini // *Clin. Invest. Med.* – 1999. – Vol. 22. – P. 149–157.
79. Amiri, F. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction / F. Amiri, A. Virdis, M.F. Neves [et al.] // *Circulation.* – 2004. - Vol. 110. – P. 2233–2240.

80. Anand, R. Pharmacological evidence for the role of nitric oxide in the modulation of stress-induced anxiety by morphine in rats / R. Anand, K. Gulati, A. Ray // Eur. J. Pharmacol. – 2012. – Vol. 676, N 1-3. – P. 71–74. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.11.032.
81. Ando, J. Vascular mechanobiology: endothelial cell responses to fluid shear stress / J. Ando, K. Yamamoto // Circ. J. – 2009. – Vol. 73, N 11. – P. 1983–1892.
82. Andrew, P.J. Enzymatic function of nitric oxide synthases / P.J. Andrew, B. Mayer // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 43. – P. 521–531. [L] [SEP]
83. Antoni, F.A. Vasopressin as a Stress Hormone / F.A. Antoni // In: Fink, G. Stress: [L] [SEP] Neuroendocrinology and Neurobiology. - Academic Press, 2017. - P. 97–108. [L] [SEP]
84. Antoniades, C. Role of asymmetrical dimethylarginine in inflammation-induced endothelial dysfunction in human atherosclerosis / C. Antoniades, M. Demosthenous, D. Tousoulis [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 58. – P. 93–98.
85. Arnaldi, G. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome / G. Arnaldi, V.M. Scandali, L. Trementino [et al.] // Neuroendocrinology. – 2010. – Vol. 92, Suppl. 1. – P.86–90. doi: 10.1159/000314213.
86. Arnaldi, G. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome / G. Arnaldi, V.M. Scandali, L. Trementino [et al.] // Neuroendocrinology. – 2010. – Vol. 92, Suppl 1. – P. 86–90. doi: 10.1159/000314213.
87. Arnsten, A.F. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function / A.F. Arnsten // Nat. Rev. Neurosci. – 2009. – Vol. 10, N 6. – P. 410–422. doi: 10.1038/nrn2648.
88. Arrebola-Moreno, A.L. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice / A.L. Arrebola-Moreno, M. Laclaustra, J.C. Kaski // Rev. Esp. cardiol. – 2012. – Vol. 65, No 1. – P. 80–90.
89. Aston-Jones, G. Locus coeruleus: from global projection system to adaptive regulation of behaviour / G. Aston-Jones, B. Waterhouse // Brain Res. – 2016. – Vol. 1645. – P. 75–78.

90. Aubin, M.C. Female rats fed a high-fat diet were associated with vascular dysfunction and cardiac fibrosis in the absence of overt obesity and hyperlipidemia: therapeutic potential of resveratrol / M.C. Aubin, C. Lajoie, R. Clement [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – Vol. 325. – P. 961–968.
91. Avila-Vanzzini, N. The ACE I/D polymorphism is associated with nitric oxide metabolite and blood pressure levels in healthy Mexican men / N. Avila-Vanzzini, C. Posadas-Romero, C. Gonzalez-Salazar Mdel [et al.] // *Arch. Cardiol. Mex.* – 2015. – Vol. 85, N 2. – P. 105–110.
92. Ayada, C. The relationship of stress and blood pressure effectors / C. Ayada, Ü. Toru, Y. Korkut // *Hippokratia.* – 2015. – Vol. 19, N 2. – P. 99–108.
93. Bader, M. MAS and its related G protein-coupled receptors, Mrgprs / M. Bader, N. Alenina, M.A. Andrade-Navarro [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2014. – Vol. 66. – P. 1080–1105.
94. Bahall, M. Risk factors for first-time acute myocardial infarction patients in Trinidad [Electronic resource] / M. Bahall, T. G. Seemungal // *Legall. BMC Public Health.* – 2018. – Vol. 18. – P. 161. Published online 2018 Jan 19. – URL: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-018-5080-y>. doi: 10.1186/s12889-018-5080-y.
95. Baldassarre, D. Measurement of carotid artery intima-media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events / D. Baldassarre, M. Amato, L. Pustina [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 191. – P. 403–408.
96. Baldassarre, D. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study / D. Baldassarre, A. Hamsten, F. Veglia [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1489–1499.

97. Baldassarre, D. Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events: results from the IMPROVE study. *Arterioscler / D. Baldassarre, F. Veglia, A. Hamsten [et al.] // Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 2273–2279.
98. Bankir, L. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation / L. Bankir, D.G. Bichet, N.G. Morgenthaler // *J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 282, N 4. – P. 284–297. doi: 10.1111/joim.12645.
99. Bao, X. Epinephrine is required for normal cardiovascular responses to stress in the phenylethanolamine N-methyltransferase knockout mouse / X. Bao, C.M. Lu, F. Liu [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 1024–1031.
100. Barhoumi, T. Erythropoietin-induced hypertension and vascular injury in mice overexpressing human endothelin-1: Exercise attenuated hypertension, oxidative stress, inflammation and immune response / T. Barhoumi, M. Briet, D.A. Kasal [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 2014. – Vol. 32, N 4. – P. 784–794.
101. Barton, M. The discovery of endothelium-dependent contraction: the legacy of Paul M. Vanhoutte / M. Barton // *Pharmacol. Res.* – 2011. – Vol. 63. – P. 455–462.
102. Basu, S. Nitrite reductase activity of Cytochrome C / S. Basu, N.A. Azarova, M.D. Font [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – P. 32590–32597.
103. Battault, S. Vascular endothelial function masks increased sympathetic vasopressor activity in rats with metabolic syndrome / S. Battault, C. Meziat, A. Nascimento [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2018. – Vol. 3, N 14(3). – P. H497–H507. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2017.
104. Bednov, A. L-arginine prevents hypoxia - induced vasoconstriction in dual-perfused human placental cotyledons / A. Bednov, J. Espinoza, A. Betancourt [et al.] // *Placenta.* – 2015. – Vol. 36, N 11. – P. 1254–1259. doi: 10.1016/j.placenta.2015.08.012.
105. Bellinger, D.L. Sympathetic modulation of immunity: relevance to disease / D.L. Bellinger, B.A. Millar, S. Perez [et al.] // *Cell. Immunol.* – 2008. – Vol. 252. – P. 27–56. doi: 10.1016/j.cellimm.2007.09.005.

106. Benarroch, E.E. Locus coeruleus [Electronic resource] / E.E. Benarroch // *Cell. Tissue Res.* – 2017. – Jul 7. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00441-017-2649-1>. doi: 10.1007/s00441-017-2649-1.
107. Bergmann, N. Chronic psychological stress seems associated with elements of the metabolic syndrome in patients with ischaemic heart disease / N. Bergmann, S. Ballegaard, J. Krogh [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2017. – Vol. 77, N 7. – P. 513–519. doi: 10.1080/00365513.2017.1354254.
108. Bergmann, N. The appraisal of chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies / N. Bergmann, F. Gyntelberg, J. Faber // *Endocr. Connect.* – 2014. – Vol. 3, N 2. – P. R55–80. doi: 10.1530/EC-14-0031.
109. Berridge, C.W. The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes / C.W. Berridge, B.D. Waterhouse // *Brain Res. Rev.* – 2003. – Vol. 42. – P. 33–84.
110. Black, H.R. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo controlled dose-ranging study / H.R. Black, G.L. Bakris, M.A. Weber [et al.] // *J. Clin. Hypertens.* – 2007. – Vol. 9. – P. 760–769.
111. Boak, L.M. Responses to neither exogenous nor endogenous endothelin-1 are altered in patients with hypercholesterolemia / L.M. Boak, A.M. Dart, S.J. Duffy [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2005. – Vol. 46. – P. 2667–2672.
112. Bombelli, M. Impact of body mass index and waist circumference on the cardiovascular risk and all-cause death in a general population: data from the PAMELA study / M. Bombelli, R. Facchetti, D. Fodri [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2013, Jul. – Vol. 23, No 7. – P. 650–656.
113. Booth, J. Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: a meta-analysis [Electronic resource] / J. Booth, L. Connelly, M. Lawrence [et al.] // *BMC Neurol.* – 2015. – Vol. 15. – P. 233. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643520>. doi:10.1186/s12883-015-0456-4.

114. Borah, P.K. Hypertension subtypes and angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism in Indian population / P.K. Borah, P. Shankarishan, N.C. Hazarika [et al.] // J. Assoc. Physicians. India. - 2012. - Vol. 60, N 11. – P. 15–17.
115. Borráz-León, J.I. Stress and cortisol responses in men: differences according to facial symmetry / J.I. Borráz-León, A.L. Cerda-Molina, L. Mayagoitia Novales // Stress. – 2017. – Vol. 20, N 6. – P. 573–579. doi: 10.1080/10253890.2017.1378341.
116. Bots, M.L. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? / M.L. Bots, D. Baldassarre, A. Simon [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 398–406.
117. Boulanger, C.M. Neuronal nitric oxide synthase is expressed in rat vascular smooth muscle cells: activation by angiotensin II in hypertension / C.M. Boulanger, C. Heymes, J. Benessiano [et al.] // Circ. Res. -1998. – Vol. 83. – P. 1271–1278.
118. Bruder-Nascimento, T. Chronic stress improves NO- and Ca²⁺ flux-dependent vascular function: a pharmacological study / T. Bruder-Nascimento, D.H.S. Campos, A.C. Cicogna [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. - 2015. – Vol.104, N 3. – P. 226–233.
119. Burrage, E. Cerebrovascular dysfunction with stress and depression / E. Burrage, K.L. Marshall, N. Santanam [et al.] // Brain. Circ. – 2018. – Vol. 4, N 2. – P. 43–53. doi: 10.4103/bc.bc_6_18.
120. Busillo, J.M. Glucocorticoids sensitize the innate immune system through regulation of the NLRP3 inflammasome / J.M. Busillo, K.M. Azzam, J.A. Cidlowski // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286. – P. 38703–38713. 10.1074/jbc.M111.275370.
121. Cahill, P.A. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health / P.A. Cahill, E.M. Redmond // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 248. – P. 97–109. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007>
122. Cain, D.W. Specificity and sensitivity of glucocorticoid signaling in health and disease / D.W. Cain, J.A. Cidlowski // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 29, N 4. – P. 545–556. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.007.

123. Calcia, M.A. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness / M.A. Calcia, D.R. Bonsall, P.S. Bloomfield [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2016. – Vol. 233. – P. 1637–1650. 10.1007/s00213-016-4218-9.
124. Callera, G.E. ETA receptor blockade decreases vascular superoxide generation in DOCA-salt hypertension / G.E. Callera, R.M. Touyz, S.A. Teixeira [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – P. 811–817.
125. Calver, A. Nitric oxide and cardiovascular control / A. Calver, J. Collier, P. // *Vallance Exp. Physiol.* – 1993. – Vol. 178. – P. 303–326.
126. Campolongo, P. Endocannabinoids in the rat basolateral amygdala enhance memory consolidation and enable glucocorticoid modulation of memory / P. Campolongo, B. Roozendaal, V. Trezza [et al.] // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2006. – Vol. 7. – P. 477–484.
127. Cannon, W.G. Emotional stimulation of adrenal secretion / W.G. Cannon, La Paz D. De // *Am. J. Physiol.* – 1911. – Vol. 28. – P. 64–70.
128. Cao-Lei, L. Prenatal stress and epigenetics [Electronic resource] / L. Cao-Lei, S.R. de Rooij, S. King [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2017. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.016>.
129. Capoccia, S. Quality and timing of stressors differentially impact on brain plasticity and neuroendocrine-immune function in mice [Electronic resource] / S. Capoccia, A. Berry, V. Bellisario [et al.] // *PMC Neural. Plasticity*. – 2013. – 2013:971817. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628501/>.
130. Cardillo, C. Increased activity of endogenous endothelin in patients with hypercholesterolemia / C. Cardillo, C.M. Kilcoyne, R.O.I.I.I. Cannon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1483–1488.
131. Carey, R.M. Functional intracellular renin-angiotensin systems: potential for pathophysiology of disease / R.M. Carey // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2012. – Vol. 302. – P. R479–R481.
132. Carrasco, G.A. Neuroendocrine pharmacology of stress / G.A. Carrasco, L.D. Van de Kar // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 463, N 1-3. – P. 235–272.

133. Carrier, E. The inducible nitric-oxide synthase modulates endothelin-1-dependent release of prostacyclin and inhibition of platelet aggregation ex vivo in the mouse / E. Carrier, I. Brochu, A.J. de Brum-Fernandes [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2007. – Vol. 323, N 3. – P. 972–978.
134. Chambless, L.E. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993 / L.E. Chambless, G. Heiss, A.R. Folsom [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 146. – P. 483–494.
135. Chambless, L.E. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / L.E. Chambless, A.R. Folsom, L.X. Clegg [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 151. – P. 478–487.
136. Charmandari, E. Endocrinology of the stress response / E. Charmandari, C. Tsigos, G.P. // *Chrousos. Annu. Rev. Physiol.* – 2005. – Vol. 67. – P. 259–284. [L]_[SEP]
137. Chen, E. Maternal warmth buffers the effects of low early-life socioeconomic status on pro-inflammatory signaling in adulthood / E. Chen, G.E. Miller, M.S. Kobor [et al.] // *Molecular. Psychiatry*. – 2011. – Vol. 16. – P. 729–737.
138. Chistiakov, D.A. Endothelial barrier and its abnormalities in cardiovascular disease [Electronic resource] / D.A. Chistiakov, A.N. Orekhov, Y.V. Bobryshev // *Front Physiol.* – 2015. – URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00365>.
139. Chrousos, G.P. Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders / G.P. Chrousos, T. Kino // *Stress*. – 2007. – Vol. 10. – P. 213–219.
140. Chrousos, G.P. Intracellular glucocorticoid signaling: a formerly simple system turns stochastic [Electronic resource] / G.P. Chrousos, T. Kino // *Sci. STKE*. – 2005. – URL: <http://stke.sciencemag.org/content/2005/304/pe48.long>.
141. Chrousos, G.P. Stress and disorders of the stress system / G.P. Chrousos // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 5. – P. 374–381. [L]_[SEP]
142. Ciccone, M.M. Carotid artery intima-media thickness: normal and percentile values in the Italian population (camp study) / M.M. Ciccone, A. Balbarini, M.T. Porcelli [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2011. – Vol. 18. –

P. 4650–4655.

143. Clayton, E.C. Adrenergic activation of the nucleus tractus solitarius potentiates amygdala norepinephrine release and enhances retention performance in emotionally arousing and spatial memory tasks / E.C. Clayton, C.L. Williams // *Behav. Brain Res.* – 2000. – Vol. 112. – P. 151–158. [SEP]

144. Cohen, S. Psychological stress and disease / S. Cohen, D. Janicki-Deverts, G.E. Miller // *Journal of the American Medical Association.* – 2007. – Vol. 298. – P. 1685–1687.

145. Cole, S.W. Elevating the perspective on human stress genomics / S.W. Cole // *Psychoneuroendocrinology.* – 2010. – Vol. 35. – P. 955–962.

146. Cole, S.W. Social regulation of gene expression in the immune system / S.W. Cole // *The Oxford hand-book of psychoneuroimmunology* / S.C. Segerstrom (Ed.). - New York: Oxford University Press, 2012. – P. 254–273.

147. Cole, S.W. Transcript origin analysis identifies antigen-presenting cells as primary targets of socially regulated gene expression in leukocytes / S.W. Cole, L.C. Hawkey, J.M. Arevalo [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2011. – Vol. 108. – P. 3080–3085.

148. Curtis, A.L. Predator stress engages corticotropin-releasing factor and opioid systems to alter the operating mode of locus coeruleus norepinephrine neurons / A.L. Curtis, S.C. Leiser, K. Snyder [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2012. – Vol. 62. – P. 1737–1745.

149. Danese, A. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study / A. Danese, C.M. Pariante, A. Caspi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104. – P. 1319–1324. doi: 10.1073/pnas.0610362104.

150. Davenport, A.P. Endothelin / A.P. Davenport, K.A. Hyndman, N. Dhaun [et al.] // *Pharmacological Reviews.* – 2016. – Vol. 68, N 2. – P. 357–418.

151. Davenport, A.P. International union of pharmacology. XXIX. Update on endothelin receptor nomenclature / A.P. Davenport // *Pharmacological Reviews.* – 2002. – Vol. 54, N 2. – P. 219–226.

152. Dayas, C.V. Stressor categorization: acute physical and psycholog- ical

stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups / C.V. Dayas, K.M. Buller, J.W. Crane [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 14. – P. 1143–1152.

153. De Kloet, E.R. Brain. Corticosteroid receptor balance in health and disease / E.R. De Kloet, E. Vreugdenhil, M.S. Oitzl [et al.] // *Endocr. Rev.* – 1998. Vol. 19. – P. 269–301.

154. Deacon, K. Endothelin-1 (ET-1) increases the expression of remodeling genes in vascular smooth muscle through linked calcium and cAMP pathways: role of phospholipase A(2)(sPLA(2))/cyclooxygenase-2 (COX-2)/prostacyclin receptor-dependent autocrine loop / K. Deacon, A.J. Knox // *J. Biol. Chem.* - 2010. – Vol. 285, N 34. – P. 25913–25927.

155. Depasquale, C. The influence of complex and threatening environments in early life on brain size and behaviour [Electronic resource] / C. Depasquale, T. Neuberger, A.M.Hirrlinger [et al.] // *Proc. R. Soc. B.* – 2016. – Vol. 283. – URL: 10.1098/rspb.2015.2564.

156. Devaki, M. Chronic stress -induced oxidative damage and hyperlipidemia are accompanied by atherosclerotic development in rats / M. Devaki, R. Nirupama, H.N. Yajurvedi // *Stress.* – 2013. – Vol. 16, N 2. – P. 233–243.

157. Dhaun, N. Selective endothelin-A receptor antagonism reduces proteinuria, blood pressure, and arterial stiffness in chronic proteinuric kidney disease / N. Dhaun, I.M. MacIntyre, D. Kerr [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57. – P. 772–779.

158. Di, S. Glial control of endocannabinoid heterosynaptic modulation in hypothalamic magnocellular neuroendocrine cells / S. Di, I.R. Popescu, J.G.Tasker [et al.] // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 33. – P. 18331–18342.

159. Di, S. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism / S. Di, R. Malcher-Lopes, K.C. Halmos [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – P. 4850–4857.

160. Diaconu, C. The influence of stress factors on liver function and lipid metabolism in an animal model of arterial hypertension / C. Diaconu, L. Tartau, C.E. Lupușoru // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2011. – Vol. 115, N 3. – P. 871-875.

161. Diamond, D.M. The temporal dynamics model of emotional memory processing: A synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashbulb and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law [Electronic resource] / D.M. Diamond, A.M. Campbell, C.R. Park [et al.] // *Neural. Plasticity.* – 2007. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2007/60803>.

162. Donley, M.P. Glucocorticoid receptor antagonism in the basolateral amygdala and ventral hippocampus interferes with long-term memory of contextual fear / M.P. Donley, J. Schulkin, J.B. Rosen, // *Behav. Brain Res.* – 2005. – Vol. 164. – P. 197–205. ^[L]_{SEP}

163. Dragano, N. Effort-Reward Imbalance at Work and Incident Coronary Heart Disease: A Multicohort Study of 90,164 Individuals / N. Dragano, J. Siegrist, S.T. Nyberg [et al.] // *Epidemiology.* – 2017. – Vol. 28, N 4. – P. 619–626. doi: 10.1097/EDE. 0000000000000666.

164. Draganski, B. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning / B. Draganski, C. Gaser, G. Kempermann [et al.] // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26. – P. 6314–6317.

165. Drnevich, J. Social isolation alters neuroinflammatory response to stroke / J. Drnevich, K.L. Replogle, P. Lovell [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2009. – Vol. 106. – P. 5895–5900.

166. Drnevich, J. Impact of experience- dependent and -independent factors on gene expression in song- bird brain / J. Drnevich, K.L. Replogle, P. Lovell [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2012. – Vol. 109. – P. 17245–17252.

167. du Plooy, C.S. The association of endothelin-1 with markers of oxidative stress in a biethnic South African cohort: the SABPA study / C.S. du Plooy, C. Martha Cornelia Mels, 1H.W. Huisman [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2017. – Vol. 40, N 2. – P. 189–195. doi: 10.1038/hr.2016.128.

168. Dubowy, C. Circadian Rhythms and Sleep in *Drosophila melanogaster* / C. Dubowy, A. Sehgal // *Genetics*. – 2017. – Vol. 205, N 4. – P. 1373–1397. doi: 10.1534/genetics.115.185157.
169. Duerrschmidt, N. Endothelin-1 induces NAD(P)H oxidase in human endothelial cells / N. Duerrschmidt, N. Wippich, W. Goettsch [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2000. – Vol. 269, N 3. – P. 713–717.
170. Dunn, S. The lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor: a pro-inflammatory factor in vascular disease / S. Dunn, R.S. Vohra, J.E. Murphy [et al.] // *Biochem. J.* – 2008. – Vol. 409. – P. 349–355.
171. Eiden, L.E. Neuropeptide-catecholamine interactions in stress / L.E. Eiden // *Adv. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 68. – P. 399–404. doi: 10.1016/B978-0-12-411512-5.00018-X.
172. Eikendal, A.L. Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged <45 years / A.L. Eikendal, K.A. Groenewegen T.J. Anderson [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65, N 4. – P. 707–713. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04658.
173. Eleid, M.F. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores / M.F. Eleid, S.J. Lester T.L. Wiedenbeck [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, N 8. – P. 802–808. doi: 10.1016/j.echo.2010.06.003.
174. Elenkov, I.J. Low- versus high-baseline epinephrine output shapes opposite innate cytokine pro- files: presence of Lewis- and Fischer-like neurohormonal immune phenotypes in humans? / I.J. Elenkov, R. Kvetnansky, A. Hashiramoto [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181. – P. 1737–1745.
175. Elenkov, I.J. Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being / I.J. Elenkov // *Neurochem. Int.* – 2008. Vol. 52. – P. 40–51. doi: 10.1016/j.neuint.2007.06.037.
176. Elton, T.S. Normobaric hypoxia stimulates endothelin-1 gene expression in the rat / T.S. Elton, S. Oparil, G.R. Taylor [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1992. – Vol. 263. P. R1260–R1264.

177. Ergul, A. Endothelin-1 and diabetic complications: focus on the vasculature / A. Ergul // *Pharmacol. Res.* – 2011. – Vol. 63. – P. 477–482.
178. Erickson, K.I. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory / K.I. Erickson, M.W. Voss, R.S. Prakash [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108. – P. 3017–3022.
179. Esler, M. Determination of norepinephrine apparent release rate and clearance in humans / M. Esler, G. Jackman, A. Bobik [et al.] // *Life Sciences.* – 1979. – Vol. 25. – P. 1461–1470.
180. Espeland, M.A. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors [Electronic resource] / M.A. Espeland, D.H. O’leary, J.G. Terry [et al.] // *Curr. Control. Trials. Cardiovasc. Med.* – 2005. – Vol. 6. – P. 3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC555546/>.
181. Evanson, N.K. Fast feedback inhibition of the HPA axis by glucocorticoids is mediated by endocannabinoid signalling / N.K. Evanson, J.G. Tasker, M.N. Hill [et al.] // *Endocrinology.* – 2010. – Vol. 151. – P. 4811–4819.
182. Félétou, M. EDHF: an update / M. Félétou, P.M.Vanhoutte // *Clin. Sci. (Lond).* – 2009. – Vol. 117. – P. 139–155.
183. Feletou, M. Endothelium-dependent hyperpolarization: no longer an f-word! / M. Feletou, P.M. Vanhoutte // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 91–92.
184. Feletou, M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: where are we now? / M. Feletou, P.M.Vanhoutte // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1215–1225.
185. Fernald, R.D. Social information changes the brain / R. D. Fernald, K.P. Maruska // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2012. – Vol. 109. – P. 17194–17199.
186. Ferrie, J.E. Job insecurity and incident coronary heart disease: the Whitehall II prospective cohort study / J.E. Ferrie, M. Kivimäki, M.J. Shipley [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 227. – P. 178–181.

187. Flammer, A.J. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases [Electronic resource] / A.J. Flammer, T.F. Lüscher // *Swiss Medical Weekly*. – 2010. – Vol. 140. – P. w13122. – URL: <https://smw.ch/article/doi/smw.2010.13122>.

188. Folsom, A.R. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [Electronic resource] / A.R. Folsom, R.A. Kronmal, R.C. Detrano [et al.] // *Arch. Int. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 1333e9. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/414332>.

189. Forstermann, U. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling / U. Forstermann // *Br. J. Pharmacol.* - 2011. – Vol. 164, N 2. – P. 213–23.

190. Fountain, J.H. Physiology, Renin Angiotensin System [Electronic resource] / J.H. Fountain, S.L. Lappin // *StatPearls [Enternet]*. - 2018. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>.

191. Francis, S.H. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action / S.H. Francis, J.L. Busch, J.D. Corbin // *Pharmacol. Rev.* – 2010. – Vol. 62. – P. 525–563.

192. Fransson, E.I. Job strain and the risk of stroke: an individual-participant data meta-analysis / E.I. Fransson, S.T. Nyberg, K. Heikkila [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46. – P. 557–559. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008019.

193. Friis, U.G. Control of renin secretion from rat juxtaglomerular cells by cAMP-specific phosphodiesterases / U.G. Friis, B.L. Jensen, S. Sethi [et al.] // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 90, N 9. – P. 996–1003. doi: 10.1161/01.RES.0000017622.25365.71.

194. Fuchs, A.M. Mechanisms underlying the increased plasma ACTH levels in chronic psychosocially stressed male mice [Electronic resource] / A.M. Fuchs, D. Langgartner, S.O. Reber // *PLoS One*. – 2013. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0084161>. doi: 10.1371/journal.pone.0084161.

195. Furchgott, R.F. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // *Nature*. – 1980. – Vol. 288. – P. 373–376.
196. Fujii, N. Intradermal administration of endothelin-1 attenuates endothelium-dependent and -independent cutaneous vasodilation via Rho kinase in young adults / N. Fujii, T. Amano, L. Halili [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2017. – Vol. 312, N 1. – P. R23-R30. doi: 10.1152/ajpregu.00368.2016.
197. Gamo, N.J. Molecular modulation of prefrontal cortex: rational development of treatments for psychiatric disorders / N.J. Gamo, A.F. Arnsten // *Annu. Rev. Psychol.* – 1997. – Vol. 48. – P. 339–370.
198. Ganesh, D. Impact of superoxide dismutase mimetic AEOL 10150 on the endothelin system of Fischer 344 rats [Electronic resource] / D. Ganesh, P. Kumarathasan, E.M. Thomson [et al.] // *PLoS One*. - 2016. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151810>. SEP
199. Ganz, P. Endothelial dysfunction in coronary heart disease is more than a systemic process / P. Ganz, P.Y. Hsue // *Eur. Heart. J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2025–2027.
200. George, S.A. Altered locus coeruleus-norepinephrine function following single prolonged stress / S.A. George, D. Knox, A.L. Curtis [et al.] // *The European Journal of Neuroscience* – 2013. – Vol. 37, N 6. – P. 901–909.
201. Gepner, A.D. Validation of a carotid intima-media thickness border detection program for use in an office setting / A.D. Gepner, C.E. Korcarz, S.E. Aeschlimann [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 19. – P. 223–228.
202. Gheibi, S. Regulation of vascular tone homeostasis by NO and H₂S: Implications in hypertension / S. Gheibi, S. Jeddi, K. Kashfi [et al.] // *Biochem Pharmacol.* - 2018. – Vol. 149. – P. 42–59. doi: 10.1016/j.bcp.2018.01.017.
203. Ghimire, K. Nitric oxide: what's new to NO? / K. Ghimire, H.M. Altmann, A.C. Straub [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2017. - Vol. 312. - P. C254–C262. doi:10.1152/ajpcell.00315.2016.

204. Gianaros, P.J. Host in the machine: A neurobiological perspective on psychological stress and cardiovascular disease / P.J. Gianaros, J.R. Jennings // *Am. Psychol.* – 2018. – Vol. 73, N 8. – P. 1031–1044. doi: 10.1037/amp0000232.
205. Gibson, G. The environmental contribution to gene expression profiles / G. Gibson // *Nature Reviews Genetics.* – 2008. – Vol. 9. – P. 575–581.
206. Gill, R.M. Restoration of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in failing heart: role of eNOS phosphorylation and CGMP/cGK-I signalling / R.M. Gill, J.C. Braz, N. Jin // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. H2782–H2790.
207. Giordano, R. Neuroregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) ax- is in humans: effects of GABA-, mineralocorticoid-, and GH-Secretagogue-receptor modulation / R. Giordano, M. Pellegrino, A. Picu [et al.] // *Scientific World J.* – 2006. – Vol. 17, N 6. – P. 1–11.
208. Godo, S. Endothelial Functions / S. Godo, H. Shimokawa // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2017. – Vol. 37, N 9. – P. e108–e114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.
209. Goddard, J. Plasma endothelin concentrations in hypertension / J. Goddard, D.J. Webb // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 35(Suppl 2). – P. S25–S31.
210. Goel, N. Sex differences in serotonin (5-HT) 1A receptor regulation of HPA axis and dorsal raphe responses to acute restraint / N. Goel, L. Innala, V. Viau // *Psychoneuroendocrinology.* – 2014. – Vol. 40, N 1. – P. 232–241. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.11.020.
211. Goldstein, D.S. Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: A meta-analysis / D.S. Goldstein, I.J. Kopin // *Endocrine Regulations.* – 2008. – Vol. 42. – P. 111–119.
212. Goldstein, D.S. Catecholamines 101 / D.S. Goldstein // *Clin. Auton. Res.* – 2010. – Vol. 20, N 6. – P. 331–52. doi: 10.1007/s10286-010-0065-7. Epub 2010 Jul 11.
213. Goldstein, D.S. Neuronal source of plasma dopamine / D.S. Goldstein, C. Holmes // *Clinical. Chemistry.* – 2008. – Vol. 54. – P. 1864–1871.

214. Goncharova, N.D. Stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: age-related features of the vasopressinergic regulation [Electronic resource] / N.D. Goncharova // Front Endocrinol. – 2013. – URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00026>.
215. Gorzalka, B.B. Integration of endocannabinoid signaling into the neural network regulating stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / B.B. Gorzalka, M.N. Hill // Cur. Top. Behav. Neurosci. – 2009. – Vol. 1. – P. 289–306.
216. Graham, I. European guidelines on cardio-vascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2007. – Vol. 14(suppl 2). – P. E1–E40.
217. Graham, J.E. Stress, age, and immune function: toward a lifespan approach / J.E. Graham, L.M. Christian, J.K. Kiecolt-Glaser // J. Behav. Med. – 2006. – Vol. 29. – P. 389–400. doi: 10.1007/s10865-006-9057-4.
218. Graninger, M. Angiotensin receptor blockade decreases markers of vascular inflammation / M. Graninger, R. Reiter, C. Drucker [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2004. – Vol. 44, N 3. – P. 335–339.
219. Gray, M.A. comparison of two repeated restraint stress paradigms on hypothalamic-pituitary-adrenal axis habituation, gonadal status and central neuropeptide expression in adult male rats / M.A. Gray, B. Bingham, V. Viau // J. Neuroendocrinol. – 2010. – Vol. 22, N 2. – P. 92–101. doi: 10.1111/j.1365-2826.2009.01941.x.
220. Grimm, S. Variation in the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene modulates age effects on working memory / S. Grimm, M. Gärtner, P. Fuge // J. Psychiatr. Res. – 2015. – Vol. 61. – P. 57–63. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.12.001.
221. Gu, S. Neuromodulator and Emotion Biomarker for Stress Induced Mental Disorders / S. Gu, W. Wang, F. Wang [et al.] // Neural Plast. – 2016. – Vol. 2016. –

URL:[https://www.hindawi.com/journals/np/2016/2609128/.doi: 10.1155/2016/2609128](https://www.hindawi.com/journals/np/2016/2609128/.doi:10.1155/2016/2609128).

222. Guzmán, C. Regulation of steroidogenesis in reproductive, adrenal and neural tissues by cytokines / C. Guzmán, R. Hernández-Bello, J. Morales-Montor // *Open Euroendocrinology J.* – 2010. – V. 3. – P. 161–169.

223. Gyurak, A. Individual differences in neural responses to social rejection: The joint effect of self-esteem and attentional control / A. Gyurak, C.I. Hooker, A. Miyakawa [et al.] // *Social, Cognitive, and Affective Neuroscience.* – 2012. – Vol. 7. – P. 322–331.

224. Halcox, J.P. Endogenous endothelin in human coronary vascular function: differential contribution of endothelin receptor types A and B / J.P. Halcox, K.R. Nour, G. Zalos [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1134–1141.

225. Hammes, S.R. Extranuclear steroid receptors: nature and actions / S.R. Hammes, E.R. Levin // *Endocr. Rev.* – 2007. – Vol. 28. – P. 726–741.

226. Harris, A.P. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor balance in control of HPA axis and behaviour / A.P. Harris, M.C. Holmes, E.R. Kloet [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38, N 5. – P. 648–658. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.08.007.

227. Hatfield, T. Norepinephrine infused into the basolateral amygdala posttraining enhances retention in a spatial water maze task / T. Hatfield, J.L. McGaugh // *Neurobiol. Learn. Mem.* – 1999. – Vol. 71. – P. 232–239.

228. Hawkley, L.C. Effects of social isolation on glucocorticoid regulation in social mammals / L.C. Hawkley, S.W. Cole, J.P. Capitanio [et al.] // *Hormones and Behavior.* – 2012. – Vol. 62. – P. 314–323.

229. Hays, A.G. Coronary vasomotor responses to isometric handgrip exercise are primarily mediated by nitric oxide: a noninvasive MRI test of coronary endothelial function / A.G. Hays, M. Iantorno, S. Soleimanifard [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 308. – P. H1343–H1350.

230. Hayashi T., Ikematsu K., Abe Y., Ihama Y., Ago K., Ago M., Miyazaki T., Ogata M. Temporal changes of the adrenal endocrine system in a restraint stressed

mouse and possibility of postmortem indicators of prolonged psychological stress. *Leg Med (Tokyo)*. 2014 Jul;16(4):193-6. doi: 10.1016 / j.legalmed.2014.03.005.

231. Heffner, K.L. Social isolation, C-reactive protein, and coronary heart disease mortality among community-dwelling adults / K.L. Heffner, M.E. Waring, M.B. Roberts [et al.] // *Social Sciences and Medicine*. – 2011. – Vol. 72. – P. 1482–1488.

232. Hennessy, J.W. Conditioned taste aversion and the pituitary-adrenal system / J.W. Hennessy, W.P. Smotherman, S. Levine // *Behav. Biol.* – 1976. – Vol. 16. – p. 413–424.

233. Herman, J.P. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness / J.P. Herman, H. Figueiredo, N.K. Mueller [et al.] // *Front Neuroendocrinol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 151–180.

234. Herman, J.P. Neural control of chronic stress adaptation [Electronic resource] / J.P. Herman // *Front Behav. Neurosci.* - 2013. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2013.00061/full>. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00061.

235. Herman, J.P. Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms / J.P. Herman, J.M. McKlveen, M.B. Solomon [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2012. – Vol. 45. – P. 292–298

236. Herman, J.P. Neurochemical Systems Regulating the Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Axis / J.P. Herman, H.F. Figueiredo, N.K. Mueller [et al.] // *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology Behavioral neurochemistry, neuroendocrinology, and molecular neurobiology* / J. Blaustein, A. Lajtha. – New York: Springer, 2007. – Part 13. – P. 515–567.

237. Herman, J.P. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis / J.P. Herman, W.E. Cullinan // *TINS*. – 1997. – Vol. 20. – P. 78–83.

238. Herman, J.P. Regulation of adrenocorticosteroid receptor mRNA expression in the central nervous system / J.P. Herman // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 1993. – Vol. 13. – P. 349–372.

239. Herman, J.P. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response / J.P. Herman, J.M. McKlveen, S. Ghosal [et al.] // *Compr. Physiol.* – 2016. – Vol. 6, N 2. – P. 603–621. doi: 10.1002/cphy.c150015.

240. Hermans, E.J. How the amygdala affects emotional memory by altering brain network properties / E.J. Hermans, F.P. Battaglia, P. Atsak [et al.] // *Neurobiol. Learn. Mem.* – 2014. – Vol. 112. – P. 2–16. doi: 10.1016/j.nlm.2014.02.005.

241. Hernandez, R. Association of depressive symptoms, trait anxiety, and perceived stress with subclinical atherosclerosis: results from the Chicago Healthy Aging Study (CHAS) / R. Hernandez, N.B. Allen, K. Liu [et al.] // *Prev. Med.* – 2014. – Vol. 61. – P. 54–60.

242. Hewitt, S.A. Altered chloride homeostasis removes synaptic inhibitory constraint of the stress axis / S.A. Hewitt, J.I. Wamsteeker, E.U. Kurz [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2009. – Vol. 12. – P. 438–443.

243. Higgins, J.P. Altitude and the heart: is going high safe for your cardiac patient / J.P. Higgins, T. Tuttle, J.A. Higgins // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 159. – P. 25–32.

244. Hill, M.N. Endocannabinoids: The silent partner of glucocorticoids in the synapse / M.N. Hill, B.S. McEwen // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104. – P. 11465–11470.

245. Hirata, Y. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease: a review / Y. Hirata, D. Nagata, E. Suzuki // *International Heart Journal.* – 2010. – Vol. 51, N 1. – P. 1–6.

246. Hoffman, B.B. Catecholamines, sympathomimetic drugs, & adrenergic receptor antagonists. Miscellaneous adrenergic agonists / B.B. Hoffman // *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. / J.G. Hardman, L.E. Limbird, Gilman A. Goodman. - New York: McGraw-Hill, 2001. – P. 235–238.

247. Hofmann, F. Function of cGMP-dependent protein kinases as revealed by gene deletion / F. Hofmann, R. Feil, T. Kleppisch [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 1–23.

248. Holzhauser, L. Endothelin receptor polymorphisms in the cardio-vascular system: potential implications for therapy and screening [Electronic resource] / L. Holzhauser, R. Zolty // Heart Fail. Rev. (In press). – 2014. – URL: https://docksci.com/endothelin-receptor-polymorphisms-in-the-cardiovascular-system-potentialimplica_5afca303d64ab2bb_4ac1af2a.html.^[L]_[SEP] doi: 10.1007/s10741-014-9426-y.

249. Howard, G. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators / G. Howard, A.R. Sharrett, G. Heiss [et al.] // Stroke. – 1993. – Vol. 24, N 9. – P. 1297–1304.

250. Houslay, T.M. Habituation and individual variation in the endocrine stress response in the Trinidadian guppy (*Poecilia reticulata*) / T.M. Houslay, R.L. Earley, A.J. Young [et al.] // Gen. Comp. Endocrinol. – 2019. – Vol. 270. – P. 113–122. doi: 10.1016/j.ygcen.2018.10.013.

251. Huang, J.-L. Enhanced phosphorylation of MAPKs by NE promotes TNF- α production by macrophage through α adrenergic receptor / J.-L. Huang, Y.-L. Zhang, C.-C. Wang // Inflammation. – 2012. – Vol. 35. – P. 527–534. doi: 10.1007/s10753-011-9342-4.

252. Huang, Y. Association between job strain and risk of incident stroke: A meta-analysis / Y. Huang, S. Xu, J. Hua // Neurology. – 2015. – Vol. 85, N 19. – P. 1648–1654. doi: 10.1212/WNL.0000000000002098.

253. Hunter, R.W. Glucocorticoids and 11β -hydroxysteroid dehydrogenases: mechanisms for hypertension / R.W. Hunter, M.A. Bailey // Curr. Opin. Pharmacol. – 2015. – Vol. 21. – P. 105–114. doi: 10.1016/j.coph.2015.01.005.

254. Hussain, M. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease / M. Hussain, F.R. Awan // Clin. Exp. Hypertens. – 2018. – Vol. 40, N 4. – P. 344–352. doi: 10.1080/10641963.2017.1377218.

255. Hussain, M. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease / M. Hussain, F.R. Awan // Clin. Exp. Hypertens. – 2017. – Vol. 30. – P. 1–9. doi: 10.1080/10641963.2017.1377218.

256. Idaghdour, Y. Geographical genomics of human leukocyte gene expression variation in southern Morocco / Y. Idaghdour, W. Czika, K.V. Shianna [et al.] // *Nature Genetics*. – 2010. – Vol. 42. – P. 62–67.

257. Idris-Khodja, N. Vascular smooth muscle cell peroxisome proliferator-activated receptor γ protects against endothelin-1-induced oxidative stress and inflammation / N. Idris-Khodja, S. Ouerd., M. Trindade // *Journal of Hypertension*. – 2017. – Vol. 35, N 7. – P. 1390–1401. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001324.

258. Iglarz, M. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction / M. Iglarz, M. Clozel // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 621–628.

259. Ignarro, L.J. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical / L.J. Ignarro, R.E. Byrns, G.M. Buga [et al.] // *Circ. Res.* – 1987. – Vol. 61. – N 6. – P. 866–879.

260. Ihling, C. Coexpression of endothelin-converting enzyme-1 and endothelin-1 in different stages of human atherosclerosis / C. Ihling, T. Szombathy, B. Bohrmann // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, N 8. – P. 864–869.

261. Ijzerman, R.G. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin / R.G. Ijzerman, R.T. de Jongh, M.A.M. Beijk // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 33. – P. 536–542.

262. Incalza, M.A. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M.A. Incalza, R. D'Oria, A. Natalicchio [et al.] // *Vascul. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 100. – P. 1–19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.

263. Inda, C. Endocrinology and the brain: corticotropin-releasing hormone signaling / C. Inda, N.G. Armando, Santos Claro P.A. Dos [et al.] // *Endocr. Connect.* – 2017. – Vol. 6, N 6. – P. R99–R120. doi: 10.1530/EC-17-0111.

264. Irwin, M.R. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems / M.R. Irwin, S.W. Cole // *Nature Reviews Immunology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 625–632.

265. Iso, H. Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho (JACC Study) / H. Iso, C. Date, A. Yamamoto [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, N 10. – P. 1229–1236.

266. Itoi, K. Ablation of the central noradrenergic neurons for unraveling their roles in stress and anxiety / K. Itoi // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 1129. – P. 47–54. doi: 10.1196/annals.1417.012.

267. Itoi, K. The brainstem noradrenergic systems in stress, anxiety and depression / K. Itoi, N. Sugimoto // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2010. – Vol. 22, N 5. – P. 355–361. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.01988.x.

268. Ivey, M.E. Endothelin-1 signalling in vascular smooth muscle: Pathways controlling cellular functions associated with atherosclerosis / M.E. Ivey, N. Osman, P.J. Little // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 99, N 2. – P. 237–247.

269. Jabbi, M. Catechol-o-methyltransferase polymorphism and susceptibility to major depressive disorder modulates psychological stress response / M. Jabbi, I.P. Kema, G. van der Pompe [et al.] // *Psychiatric Genetics*. – 2007. – Vol. 17. – P. 183–193.

270. Jacobson, L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation / L. Jacobson // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* – 2005. – Vol. 34. – P. 271–292.

271. Jankord, R. Stress activation of IL-6 neurons in the hypothalamus / R. Jankord, R. Zhang, J.N. Flak // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – Vol. 299, N 1. – P. R343–351. doi: 10.1152/ajpregu.00131.2010.

272. Jankowski, V. Angiotensin A, an ANG-II like peptide stimulating the AT2 receptor: PP.24461 / V. Jankowski, M. Toelle, M. van der Giet // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28. – P. e1–e651.

273. Janusek, L.W. Relationship of childhood adversity and neighborhood violence to a proinflammatory phenotype in emerging adult African American men: an epigenetic link / L.W. Janusek, D. Tell, N. Gaylord-Harden [et al.] // *Brain. Behav. Immun.* – 2017. – Vol. 60. – P. 126–135. 10.1016/j.bbi.2016.10.006.

274. Javeshghani, D. Reduced macrophage-dependent inflammation improves endothelin-1-induced vascular injury / D. Javeshghani, T. Barhoumi, N. Idris-Khodja [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62, N 1. – P. 112–117.
275. Jedema, H.P. Chronic exposure to cold stress alters electrophysiological properties of locus coeruleus neurons recorded in vitro / H.P. Jedema, A.A. Grace // *Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 28. – P. 63–72.
276. Ji, Y. Human phenylethanolamine N-methyltransferase genetic polymorphisms and exercise-induced epinephrine release / Y. Ji, E.M. Snyder, B.L. Fridley // *Physiol. Genomics*. – 2008. – Vol. 33. – P. 323–332.
277. Jones, B.E. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates / B.E. Jones // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2005. - Vol. 26. – P. 578–586.
278. Jonsson, B. Early environment influences later performance in fishes / B. Jonsson, N. Jonsson // *J. Fish. Biol.* – 2014. – Vol. 85. – P. 151–188. doi: 10.1111/jfb.12432.
279. Joshi, J.C. Differential modulatory effects of morphine on acute and chronic stress induced neurobehavioral and cellular markers in rats / J.C. Joshi, A. Ray, K. Gulati // *Eur. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 729. – P. 17–21. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.01.058.
280. Juárez-Rojas, L. Gradual decrease in spermatogenesis caused by chronic stress / L. Juárez-Rojas, R.M. Viguera-Villaseñor, F. Casillas [et al.] // *Acta Histochem.* – 2017. – Vol. 119, N 3. – P. 284–291. doi: 10.1016/j.acthis.2017.02.004.
281. Kageyama, K. Differential regulation and roles of urocortins in human adrenal H295R cells / K. Kageyama, K. Hanada, T. Suda // *Regul. Pept.* – 2010. – V. 162, N 1- 3. – P. 18–25.
282. Kalani, M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes / M. Kalani // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4. – P. 1061–1068.

283. Kalsbeek, A. Circadian rhythms in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis / A. Kalsbeek, R. van der Spek, J. Lei [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 349, N 1. – P. 20–29. doi: 10.1016/j.mce.2011.06.042.
284. Karatsoreos, I.N. Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behaviour / I.N. Karatsoreos, S. Bhagat, E.B. Bloss [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108. – P. 1657–1662.
285. Karnik, S.S. International union of basic and clinical pharmacology: XCIX. Angiotensin receptors: interpreters of pathophysiological angiotensinergic stimuli / S.S. Karnik, H. Unal, J.R. Kemp [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2015. – Vol. 67. – P. 754–819.
286. Khazaei, M. Vascular endothelial function in health and diseases / M. Khazaei, F. Moien-afshari, I. Laher // *Pathophysiology.* – 2008. – Vol. 15. – P. 49–67.
287. Kim, E.-J. The Effect of Psychosocial Stress on Sleep: A Review of Polysomnographic Evidence / E.-J. Kim, J.E. Dimsdale // *Behav. Sleep. Med.* – 2007. – Vol. 5, N 4. – P. 256–278. doi: 10.1080/15402000701557383.
288. Kim, H.G. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature / H.G. Kim, E.J. Cheon, D.S. Bai [et al.] // *Psychiatry. Investig.* – 2018. – Vol. 15, N 3. – P. 235–245. doi: 10.30773/pi.2017.08.17.
289. Kim, N. Angiotensin II affects inflammation mechanisms via AMPK-related signalling pathways in HL-1 atrial myocytes [Electronic resource] / N. Kim, Y. Jung, M. Nam [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-09675-3>. doi: 10.1038/s41598-017-09675-3.
290. Kinlay, S. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries / S. Kinlay, D. Behrendt, M. Wainstein [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 1114–1118.
291. Kirkby, N.S. The endothelin system as a therapeutic target in cardiovascular disease: great expectations or bleak house? / N.S. Kirkby, P.W. Hadoke, A.J. Bagnall [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153. – P. 1105–1119.
292. Kivimäki, M. Work Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease [Electronic resource] / M. Kivimäki, I. Kawachi // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2015. – Vol.

17, N 9. – P. 630. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4523692/>
doi: 10.1007/s11886-015-0630-8.

293. Kivimäki, M. IPD-Work Consortium. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals / M. Kivimäki, M. Jokela, S.T. Nyberg [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – P. 1739–1746. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60295-1.

294. Kivimäki, M. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data / M. Kivimäki, S.T. Nyberg, G.D. Batty // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 1491–1497.

295. Knight, S.F. Endothelial dysfunction and the development of renal injury in spontaneously hypertensive rats fed a high-fat diet / S.F. Knight, J.E. Quigley, J. Yuan [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51. – P. 352–359.

296. Koeppen, M. cGMP-dependent protein kinase mediates NO- but not acetylcholine-induced dilations in resistance vessels in vivo / M. Koeppen, R. Feil, D. Siegl [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – P. 952–955.

297. Kohan, D.E. Endothelin antagonists for diabetic and non- diabetic chronic kidney disease / D.E. Kohan, D.M. Pollock // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 76. – P. 573–579.

298. Kolettis, T.M. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction / T.M. Kolettis, M. Barton, D. Langleben [et al.] // *Cardiol. Rev.* – 2013. – Vol. 21. – P. 249–256.

299. Kolluru, G.K. Shear stress promotes nitric oxide production in endothelial cells by sub-cellular delocalization of eNOS: a basis for shear stress mediated angiogenesis / G.K. Kolluru, S. Sinha, S. Majumder [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2010. – Vol. 22. – P. 304–315.

300. Kone, B.C. Protein interactions with nitric oxide synthases: controlling the right time, the right place, and the right amount of nitric oxide / B.C. Kone, T. Kunciewicz, W. Zhang [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. F178–190.

301. Konstandi, M. Role of PPAR α and HNF4 α in stress-mediated alterations in lipid homeostasis [Electronic resource] / M. Konstandi, Y.M. Shah, T. Matsubara [et al.] // PLoS One. – 2013. - URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0070675> doi: 10.1371/journal.pone.0070675.
302. Konukoglu, D. Endothelial Dysfunction and Hypertension / D. Konukoglu, H. Uzun // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – Vol. 956. – P. 511-540. doi: 10.1007/5584_2016_90.
303. Kostrzewa, R.M. The blood–brain barrier for catecholamines— revisited / R.M. Kostrzewa // Neurotoxic. Res. – 2007. – Vol. 11. – P. 261–272.
304. Kotchen, T.A. Ushering hypertension into a new era of precision medicine / T.A. Kotchen, A.W. Cowley, M. Liang // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – P. 343–344.
305. Kovács, K.J. CRH: the link between hormonal-, metabolic- and behavioral responses to stress / K.J. Kovács // J. Chem. Neuroanat. – 2013. – Vol. 54. – P. 25–33. doi: 10.1016/j.jchemneu.2013.05.003.
306. Kratzer, A. High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: alterations in patients with coronary artery disease / A. Kratzer, H. Giral, U. Landmesser // Cardiovasc. Res. – 2014. – Vol. 103. – P. 350–361.
307. Kraynak, T.E. Neural Mechanisms Linking Emotion with Cardiovascular Disease [Electronic resource] / T.E. Kraynak, A.L. Marsland, P.J. Gianaros // Curr. Cardiol. Rep. – 2018. – Vol. 20, N 12. – P. 128. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-018-1071-y>. doi: 10.1007/s11886-018-1071-y.
308. Krum, H. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators / H. Krum, R.J. Viskoper, Y. Lacourciere [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 784–790.
309. Kubovcakova, L. Identification of phenylethanolamine N-methyltransferase gene expression in stellate ganglia and its modulation by stress / L. Kubovcakova, L. Micutkova, Z. Bartosova [et al.] // Journal of Neurochemistry. – 2006. – Vol. 97. – P. 1419–1430.

310. Kuhlencordt, P.J. Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice / P.J. Kuhlencordt, R. Gyurko, F. Han [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, N 4. – P. 448–454.
311. Kumar, R. The intracrine renin-angiotensin system / R. Kumar, C.M. Thomas, Q.C. Yong [et al.] // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2012. – Vol. 123. – P. 273–284.
312. Kuo, L. Vasomotor regulation of coronary microcirculation by oxidative stress: Role of arginase / L. Kuo, T.W. Hein // *Frontiers in Immunology*. 2013. – Vol. 4 (Article 237). – P. 67–78. doi: 10.3389/fimmu.2013.00237.
313. Kvetnansky, R. Adrenal medulla / R. Kvetnansky, R. McCarty // *Encyclopedia of stress* / G. Fink. – New York: Academic, 2007. – P. 52–59.
314. Kvetnansky, R. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches / R. Kvetnansky, E.L. Sabban, M. Palkovits // *Physiol. Rev.* – 2009. – Vol. 89. – P. 535–606.
315. Kvetnansky, R. Differential gene expression of tyrosine hydroxylase in rats exposed long-term to various stressors / R. Kvetnansky, B. Nankova, M. Rusnak [et al.] // *Catecholamine research: from molecular insights to clinical medicine* / T. Nagatsu, T. Nabeshima, R. McCarty [et al.]. – New York: Plenum, 2002. – P. 317–320.
316. Kyriakides, Z.S. Endogenous endothelin maintains coronary artery tone by endothelin type A receptor stimulation in patients undergoing coronary arteriography / Z.S. Kyriakides, D.T. Kremastinos, E. Bofilis [et al.] // *Heart*. – 2000. – Vol. 84. – P. 176–182.
317. Labad, J. Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: roles for cortisol, prolactin and albumin / J. Labad, A. Stojanovic-Pérez, I. Montalvo // *J. Psychiatr. Res.* – 2015. – Vol. 60. – P. 163–169. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.10.011.
318. Laine, M.A. Brain activation induced by chronic psychosocial stress in mice [Electronic resource] / M.A. Laine, E. Sokolowska, M. Dudek [et al.] //

Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, N 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5678090/>. doi: 10.1038/s41598-017-15422-5.

319. Laffin, L.J. Endothelin antagonism and hypertension: an evolving target / L.J. Laffin, G.L. Bakris // *Semin. Nephrol.* – 2015. – Vol. 35. – P. 168–175.

320. Laher, I. Systems biology of free radicals and antioxidants book / I. Laher. - Berlin: Springer, 2014. – P. 39–112.

321. Lam, C.S. Endothelial dysfunction: a pathophysiologic factor in heart failure with preserved ejection fraction / C.S. Lam, D.L. Brutsaert // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1787–1789.

322. Lang, R.M. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 7, N 2. – P. 79–108.

323. Lauer, T. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action / T. Lauer, M. Preik, T. Rassaf [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 12814–12819.

324. Lazarus, R.S. Coping theory and research: past, present, and future / R.S. Lazarus // *Psychosom. Med.* – 1993. – Vol. 55. – P. 234–247.

325. Lederbogen, F. No association between cardiometabolic risk and neural reactivity to acute psychosocial stress / F. Lederbogen, E. Ulshöfer, A. Peifer [et al.] // *Neuroimage. Clin.* – 2018. – Vol. 20. – P. 1115–1122. doi: 10.1016/j.nicl.2018.10.018.

326. Lekakis, J. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation / J. Lekakis, P. Abraham, A. Balbarini [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2011. – Vol. 18. – P. 775–789. doi.org/10.1177/1741826711398179.

327. Leite, S. Echocardiography and invasive hemodynamics during stress testing for diagnosis of heartfailure with preserved ejection fraction: an experimental study / S. Leite, J. Oliveira-Pinto, M. Tavares-Silva [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 308, N 12. – P. H1556–1563. doi: 10.1152/ajpheart.00076.2015.

328. Lemarie, C.A. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease / C.A. Lemarie, E.L. Schiffrin // J. Ren. Angiotensin Aldosterone System. -2010. - Vol. 11, N 1. – P. 19–31.
329. Lerman, A. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans / A. Lerman, D.R. Jr Holmes, M.R. Bell // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 2426–2431.
330. Levi, L. Stress and distress in response to psych sosial stimuli / L. Levi. – Pergamon, – 1972. – 172 p.
331. Li, L. Endothelin-1 increases vascular superoxide via endothelin(A)-NADPH oxidase pathway in low-renin hypertension / L. Li, G.D. Fink, S.W. Watts [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1053–1058.
332. Li, W.J. "Angiotensin II memory" contributes to the development of hypertension and vascular injury via activation of NADPH oxidase / W.J. Li, Y. Liu, J.J. Wang [et al.] // Life Sci. – 2016. – Vol. 149. – P. 18–24. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.037.
333. Li, Y. Epidermal growth factor receptor transactivation by endogenous vasoactive peptides contributes to hyperproliferation of vascular smooth muscle cells of SHR / Y. Li, L.O. Levesque, M.B. Anand-Srivastava // American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. – 2010. – Vol. 299, N 6. – P. H1959–H1967.
334. Liang, K. Involvement of amygdala pathways in the influence of post-training intra-amygdala norepinephrine and peripheral epinephrine on memory storage / K.C. Liang, J.L. McGaugh, H.Y. Yao // Brain. – 1990. - Vol. 508. – P. 225–233.
335. Libby, P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, G.K. Hansson // Nature. – 2011. – Vol. 473. – P. 317–325.
336. Lightman, S.L. The significance of glucocorticoid pulsatility / S.L. Lightman, C.C. Wiles, H.C. Atkinson [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 583. – P. 255–262.

337. Lind, L. Endothelium-dependent vasodilation is related to the occurrence of cortical brain infarcts at MR imaging: The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study / L. Lind, R. Nylander, L. Johansson [et al.] // Clin. Physiol. Funct. Imaging. – 2017. – Vol. 37, N 2. – P. 194-197. doi: 10.1111/cpf.12285.
338. Lima, B. S-nitrosylation in cardiovascular signalling / B. Lima, M.T. Forrester, D.T. Hess [et al.] // Circ. Res. – 2010. – Vol. 106. – P. 633–646. ^[L]_{SEP}
339. Liu, M.Y. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis / M.Y. Liu, N. Li, W.A. Li [et al.] // Neurol. Res. – 2017. – Vol. 39, N 6. – P. 573–580. doi: 10.1080/01616412.2017.1317904.
340. Liu, Y.-Z. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases [Electronic resource] / Y.-Z. Liu, Y.-X. Wang, C.-L. Jiang // Front Hum. Neurosci. – 2017. – Vol. 11, N 316. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476783/>. doi: 10.3389/fnhum.2017.00316.
341. Liu, L. Small doses of arginine vasopressin in combination with norepinephrine "buy" time for definitive treatment for uncontrolled hemorrhagic shock in rats / L. Liu, K. Tian, M. Xue [et al.] // Shock. – 2013. – Vol. 40, N 5. – P. 398–406. doi: 10.1097/SHK.0000000000000036.
342. Loizou, C.P. Multiscale amplitude-modulation frequency-modulation (AM-FM) texture analysis of ultrasound images of the intima and media layers of the carotid artery / C.P. Loizou, V. Murray, M.S. Pattichis [et al.] // IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed. – 2011. – Vol. 15, N 2. – P. 178–188. doi: 10.1109/TITB.2010.2081995.
343. Lorenz, M.W. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M.W. Lorenz, H.S. Markus, M.L. Bots [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 459–467.
344. Lubrano, V. LOX-1 and ROS, inseparable factors in the process of endothelial damage / V. Lubrano, S. Balzan // Free Radic. Res. – 2014. – Vol. 48. – P. 841–848. ^[L]_{SEP}

345. Luk, T.H. Association of lower habitual physical activity level with mitochondrial and endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease / T.H. Luk, Y.L. Dai, C.W. Siu [et al.] // *Circ. J.* – 2012. Vol. 76. – P. 2572–2578.

346. Lupien, S.J. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity/ S.J. Lupien, R.P. Juster C. Raymond [et al.] // *Front Neuroendocrinol.* – 2018. – Vol. 49. – P. 91–105. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.02.001.

347. Lu, X.T. Chronic psychological stress induces vascular inflammation in rabbits / X.T. Lu, Y.F. Liu, L. Zhao [et al.] // *Stress.* – 2013. – Vol. 16, N 1. – P. 87–98. doi: 10.3109/10253890.2012.676696. – 1.

348. Lu, X.T. Psychological stress, vascular inflammation, and atherogenesis: potential roles of circulating cytokines / X.T. Lu, Y.X. Zhao, Y. Zhang [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 62, N 1. – P. 6–12. doi: 10.1097/FJC.0b013e3182858fac. – 2.

349. Ma, S. Norepinephrine release in medial amygdala facilitates activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to acute immobilisation stress / S. Ma, D.A. Morilak // *Journal of Neuroendocrinology.* – 2005. – Vol. 17, N 1. – P. 22–28. doi: 10.1111/j.1365-2826.2005.01279.x.

350. MacCarthy, P.A. The physiological role of endogenous endothelin in the regulation of human coronary vasomotor tone / P.A. MacCarthy, N.C. Pegge, B.D. Prendergast [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 137–143.

351. Macfarlane, D.P. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome / D.P. Macfarlane S. Forbes, B.R. Walker // *J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 197, N 2. – P. 189–204. doi: 10.1677/JOE-08-0054.

352. Madiraju, P. Natriuretic peptide receptor-C activation attenuates angiotensin II-induced enhanced oxidative stress and hyperproliferation of aortic vascular smooth muscle cells / P. Madiraju, E. Hossain, M.B. Anand-Srivastava

// Mol. Cell. Biochem. – 2018. – Vol. 448, N 1-2. – P. 77–89. doi: 10.1007/s11010-018-3316-x.

353. Madison, B.N. Chronic cortisol and the regulation of food intake and the endocrine growth axis in rainbow trout / B.N. Madison, S. Tavakoli, S. Kramer [et al.] // J. Endocrinol. – 2015. – Vol. 226, N 2. – P. 103–119. doi: 10.1530/JOE-15-0186.

354. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28839130> Magnusson Hanson, L.L. Work stress, anthropometry, lung function, blood pressure, and blood-based biomarkers: a cross-sectional study of 43,593 French men and women [Electronic resource] / L.L. Magnusson Hanson, H. Westerlund, M. Goldberg [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, N 9282. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-07508-x>. doi: 10.1038/s41598-017-07508x.

355. Mai, J. An evolving new paradigm: endothelial cells–conditional innate immune cells [Electronic resource] / J. Mai, A. Virtue, J. Shen [et al.] // J. Hematol. Oncol. Vol. 6, N 61. – URL: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-8722-6-61>.

356. Makara, G.B. Effects of paraventricular lesions on stimulated ACTH release and CRF in stalk-median eminence of the rat / G.B. Makara, E. Stark, M. Karteszi [et al.] // Am. J. Physiol. – 1981. – Vol. 240. – P. E441–E446.

357. Mancia, G. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // Eur. Heart. J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.

358. Mancini, G.B.J. Editorial comment: Vascular structure versus function: is endothelial dysfunction of independent prognostic importance or not? / G.B.J. Mancini // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 624–628.

359. Manna, P.R. Regulation of the steroidogenic acute regulatory protein gene expression: present and future perspectives / P.R. Manna, M.T. Dyson, D.M. Stocco // Mol. Hum. Reprod. – 2009. – V. 15, N 6. – P. 321333.

360. Mannic, T. DHEA prevents mineralo- and glucocorticoid receptor-induced chronotropic and hypertrophic actions in isolated rat cardiomyocytes / T. Mannic, M. Mouffok, M. Python [et al.] // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154, N 3. – P. 1271-1281.

361. Marchesi, C. Protective role of vascular smooth muscle cell PPAR γ in angiotensin II-induced vascular disease / C. Marchesi, A. Rehman, Y. Rautureau [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2013. – Vol. 97, N. 3. – P. 562-570. doi: 10.1093/cvr/cvs362.

362. Mason, J.W. A re-evaluation of the concept of “non-specificity” in stress theory / J.W. Mason. // *J. Psychiatr. Res.* – 1971. – Vol. 8. – P. 323–333.

363. Matouk, C.C. Epigenetic regulation of vascular endothelial gene expression / C.C. Matouk, P.A. Marsden // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102. – P. 873–887.

SEP

364. Matsuo, A. Natriuretic peptides in human heart: Novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use [Electronic resource] / A. Matsuo, C. Nagai-Okatani, M. Nishigori [et al.] // *Peptides*. – 2018. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.08.006>. doi: 10.1016/j.peptides.2018.08.006.

365. Matsuura, N. Restraint stress exacerbates cardiac and adipose tissue pathology via β -adrenergic signaling in rats with metabolic syndrome / N. Matsuura, K. Nagasawa, Y. Minagawa [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 308, N 10. – P. H1275-1286. doi: 10.1152/ajpheart.00906.2014.

366. Mausbach, B.T. Association between chronic caregiving stress and impaired endothelial function in the elderly / B.T. Mausbach, S.K. Roepke, M.G. Ziegler [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2599–2606

367. Mazzuca, M.Q. Vascular endothelin receptor type B: Structure, function and dysregulation in vascular disease / M.Q. Mazzuca, R.A. Khalil // *Biochemical Pharmacology*. – 2012. Vol. 84, N 2. – P. 147–162.

368. McEwen B.S. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: allostasis and allostatic load / B.S. McEwen // *Metabolism*. – 2006. – Vol. 55. P. S20–S23.

369. McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain / B.S. McEwen // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol 87, N 3. – P. 873–904.

370. McEwen, B.S. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease / B.S. McEwen, P.J. Gianaros // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 1186. – P. 190–222.

371. McEwen, B.S. GrayStress effects on neuronal structure: Hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex / B.S. McEwen, C. Nasca, J.D. // *Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 41, N 1. – P. 3–23.

372. McEwen, B.S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress [Electronic resource] / B.S. McEwen // *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. – 2017. – N 1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573220/> doi: 10.1177/2470547017692328.

373. McEwen, B.S. Stress- and allostasis-induced brain plasticity / B.S. McEwen, P.J. Gianaros // *Annu. Rev. Med.* – 2011. – Vol. 62. P. 431–445. doi: 10.1146/annurev-med-052209-100430.

374. McEwen, B.S. The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course / B.S. McEwen, J.H. Morrison // *Neuron*. – 2013. – Vol. 79. – P. 16–29.

375. McGaugh, J.L. Memory a century of consolidation / J.L. McGaugh // *Science*. – 2010. – Vol. 287. – P. 248–251.

376. McGaugh, J.L. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain / J.L. McGaugh, B. Roozendaal // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2002. – Vol. 12, N 2. – P. 205–210.

377. McIntyre, C.A. Selective enhancement of sensitivity to endothelin-1 despite normal endothelium-dependent relaxation in subcutaneous resistance arteries isolated from patients with Type I diabetes / C.A. McIntyre, P.W. Hadoke, B.C. Williams [et al.] // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2001. – Vol 100. – P. 311–318.

378. Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation / R. Medzhitov // *Nature*. – 2008. Vol. 454. – P. 428–435.

379. Melikian, N. Neuronal nitric oxide synthase and human vascular regulation / N. Melikian, M.D. Seddon, B. Casadei [et al.] // *Trends Cardiovasc. Med*. – 2009. – Vol. 19. – P. 256–262.

380. Meyer, B. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure – comparison with B-type natri- uretic peptide / B. Meyer, D. Mortl, K. Strecker [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1011–1018.
381. Michel, T. Cellular signaling and NO production / T. Michel, P.M. Vanhoutte // Pflugers Arch. – Eur. J. Physiol. – 2010. – Vol. 459. – P. 807–816.
382. Mikhailova, O.N. Gene expression of drug metabolizing enzymes in adult and aged mouse liver: A modulation by immobilization stress / O.N. Mikhailova, L.F. Gulyaeva, M.L. Filipenko, // Toxicology. – 2005. – Vol. 210. – P. 189–196.
383. Miller, A.H. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression / A.H. Miller, V.Maletic, C.L. Raison // Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 65. P. 732–741. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029.
384. Miller, G. Health psychology: Devel- oping biologically plausible models linking the social world and physical health / G. Miller, E. Chen, S.W. Cole // Annual Review of Psychology. – 2009. – Vol. 60. – P. 501–524.
385. Miller, G.E. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: Blunted glucocorticoid and increased NF- κ B signalling / G.E. Miller, E. Chen, J. Sze [et al.] // Biological Psychiatry. – 2008. – Vol. 64. – P. 266–272.
386. Miller, G.E. Chronic interpersonal stress predicts activation of pro- and anti-inflammatory signaling pathways 6 months later / G.E. Miller, N. Rohleder, S.W. Cole // Psychosomatic Medicine. – 2009. – Vol. 71. – P. 57–62.
387. Miller, G.E. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving towards a model of behavioral and biological mechanisms / G.E. Miller, E. Chen, K.J. Parker // Psychol. Bull. – 2011. – Vol. 137. – P. 959–997.
388. Mitra, R. Acute corticosterone treatment is sufficient to induce anxiety and [SEP]amygdaloid dendritic hypertrophy / R. Mitra, R.M. Sapolsky // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105. – P. 5573–8. [SEP]
389. Mitra, R. Stress duration modulates the spatio- temporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala / R. Mitra, S. Jadhav, B.S. McEwen [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. [SEP]2005. – Vol. 102. – P. 9371–9376. [SEP]

390. Miyata, S. Nitric Oxide Plasma Level as a Barometer of Endothelial Dysfunction in Factory Workers / S. Miyata, A. Noda, Y. Hara [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2017. – Vol. 125, N 10. – P. 684-689. doi: 10.1055/s-0043-110054.
391. Miyauchi, T. Increased plasma concentrations of endothelin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction / T. Miyauchi, M. Yanagisawa, T. Tomizawa [et al.] // *Lancet*. – 1989. - Vol. 2. – P. 53–54.
392. Mocayar Marón, F.J. Hypertension linked to allostatic load: from psychosocial stress to inflammation and mitochondrial dysfunction / F.J. Mocayar Marón, L. Ferder, F.D. Saraví [et al.] // *Stress*. – 2018. – Vol. 14. – P. 1-13. doi: 10.1080/10253890.2018.1542683.
393. Molnar, G.A. Glucocorticoid-related signaling effects in vascular smooth muscle cells / G.A. Molnar, C. Lindschau, G. Dubrovská [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51, N 5. – P. 1372-1378. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105718.
394. Moncayo, R. The WOMED model of benign thyroid disease: Acquired magnesium deficiency due to physical and psychological stressors relates to dysfunction of oxidative phosphorylation / R. Moncayo, H. Moncayo // *BBA Clin*. – 2014. – Vol. 3. – P. 44-64. doi: 10.1016/j.bbacli.2014.11.002.
395. Montezano, A.C. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced oxidase 5 (Nox5) regulation by angiotensin II and endothelin-1 is mediated via calcium/calmodulin- dependent, rac-1-independent pathways in human endothelial cells / A.C. Montezano, D. Burger, T.M. Paravicini [et al.] // *Circulation Research*. – 2010. – Vol. 106, N 8. – P. 1363–1373.
396. Moorhouse, R.C. Endothelin antagonism and its role in the treatment of hypertension / R.C. Moorhouse, D.J. Webb, D.C. Kluth [et al.] // *Curr. Hypertens. Rep*. – 2013. – Vol. 15. – P. 489–496.
397. Mooney, C.J. Perceived Control Mediates Effects of Socioeconomic Status and Chronic Stress on Physical Frailty: Findings From the Health and Retirement Study / C.J. Mooney, A.J. Elliot, K.Z. Douthit [et al.] //

J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci. – 2018. – Vol. 73, N. 7. – P. 1175-1184. doi: 10.1093/geronb/gbw096.

398. Muglia, L.J. The physiology of corticotropin-releasing hormone deficiency in mice / L.J. Muglia, L. Jacobson, S.C. Weninger [et al.] // *Peptides*. – 2001. – Vol. 22. – P. 725–731.

399. Muller, B. Nitric oxide transport and storage in the cardiovascular system / B. Muller, A.L. Kleschyov, J.L. Alencar [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 962. – P. 131–9.

400. Munakata, M. Clinical significance of stress-related increase in blood pressure: current evidence in office and out-of-office settings / M. Munakata // *Hypertens. Res.* – 2018. – Vol. 41, N 8. – P. 553-569. doi: 10.1038/s41440-018-0053-1.

401. Münzel, T. Environmental Stressors and Their Impact on Health and Disease with Focus on Oxidative Stress / T. Münzel, A. Daiber // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2018. – Vol. 28, N 9. – P. 735-740. doi: 10.1089/ars.2017.7488.

402. Murphy, M.L.M. Targeted rejection triggers differential pro- and anti-inflammatory gene expression in adolescents as a function of social status / M.L.M. Murphy, G.M. Slavich, N. Rohleder [et al.] // *Clinical Psychological Science*. – 2013. – N 1. – P. 30–40.

403. Nadrowski, P. Associations between cardiovascular disease risk factors and IL-6 and hsCRP levels in the elderly / P. Nadrowski, J. Chudek, M. Skrzypek [et al.] // *Exp. Gerontol.* – 2016. – Vol. 85. – P. 112–117. 10.1016/j.exger.2016.10.001.

404. Nagata, S. Differential expression of the angiotensin-(1–12)/chymase axis in human atrial tissue / S. Nagata, J. Varagic, N.D. Kon [et al.] // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 9. – P. 168–180.

405. Nair, S.B. Carotid intima-media thickness: ultrasound measurement, prognostic value and role in clinical practice / S.B. Nair, R. Malik, R.S. Khattar // *Postgrad. Med. J.* – 2012. – Vol. 88. – P. 694–699. doi:10.1136/postgradmedj-2011-130214.

406. Nambi, V. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of

coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / V. Nambi, L. Chambless, M. He [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol 33. – P. 183–190.

407. Netterstrøm, B. Is the demand-control model still a useful tool to assess work-related psychosocial risk for ischemic heart disease? Results from 14 year follow up in the Copenhagen City Heart study / B. Netterstrøm, T.S. Kristensen, G. Jensen [et al.] // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* – 2010. – Vol. 23. – P. 217–224.

408. Neumann, I.D. Brain oxytocin inhibits the (re)activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male rats: involvement of hypothalamic and limbic brain regions / I.D. Neumann, S.A. Krömer, N. Toschi [et al.] // *Regul. Pept.* – 2000. – V. 96, N 1-2. – P. 31–38.

409. Neylon, A. A global perspective on psychosocial risk factors for cardiovascular disease / A. Neylon, C. Canniffe, S. Anand [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 55. – P. 574–581.

410. Nichols, W.W. Actions of selected cardiovascular hormones on arterial stiffness and wave reflections / W.W. Nichols, B.J. Epstein // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15, N 3. – P.304–320.

411. Nickel, T. Modification of endothelial biology by acute and chronic stress hormones / T. Nickel, A. Deutschmann, H. Hanssen [et al.] // *Microvasc. Res.* – 2009. – Vol. 78, N 3. – P. 364-369. doi: 10.1016/j.mvr.2009.07.008. Epub 2009 Aug 5.

412. Nicolaides, N.C. Charmandari E: The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function / N.C. Nicolaides, Z. Galata, T. Kino [et al.] // *Steroids.* – 2010. – Vol. 75. – P. 1–12.

413. Nicolaides, N.C. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids / N.C. Nicolaides, E. Kyratzi, A. Lamprokostopoulou [et al.] // *Neuroimmunomodulation.* – 2015. – Vol. 22, N 1-2. – P. 6–19. doi: 10.1159/000362736.

414. Nissen, S.E. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications / S.E. Nissen, P. Yock [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 604–616.

415. Nohria, A. Endothelin-1 and vascular tone in subjects with atherogenic risk factors / A. Nohria, L. Garrett, W. Johnson [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 43–48.
416. O'Donovan, A. Transcriptional control of monocyte gene expression in post-traumatic stress disorder / A. O'Donovan, B. Sun, S. Cole [et al.] // Disease Markers. – 2011. – Vol. 30. – P. 123–132.
417. O'Leary, D.H. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults / D.H. O'Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. - P. 14–22.
418. Oess, S. Subcellular targeting and trafficking of nitric oxide synthases / S. Oess, A. Icking, D. Fulton [et al.] // Biochem. J. – 2006. – Vol. 396. – P. 401–9.
419. Ong, P. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries / P. Ong, A. Athanasiadis, G. Borgulya [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – P. 1723–1730.
420. Ou, Z.-J. 25-Hydroxycholesterol impairs endothelial function and vasodilation by uncoupling and inhibiting endothelial nitric oxide synthase / Z.-J. Ou, J. Chen, W.-P. Dai [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 311. – P. E781–E790.
421. Pacak, K. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders / K. Pacak, M. Palkovits // Endocr. Rev. – 2001. – Vol. 22. – P. 502–548. ^[1]_{SEP}
422. Papapetropoulos, A. Molecular control of nitric oxide synthases in the cardiovascular system / A. Papapetropoulos, R.D. Rudic, W.C. Sessa // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 43. – P. 509–520. ^[1]_{SEP}
423. Park, E.Y. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in Korean hypertensive adolescents / E.Y. Park, H.M. Ahn, J.A. Lee [et al.] // Heart. Vessels. - 2009. – Vol. 24, No 3. – P. 193-198.
424. Park, K.H. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches / K.H. Park, W.J. Park // J.

Korean. Med. Sci. – 2015. – Vol. 30, N 9. – P. 1213–1225. doi: 10.3346/jkms.2015.30.9.1213.

425. Parkington, H.C. Prostacyclin and endothelium-dependent hyperpolarization / H.C. Parkington, H.A. Coleman, M. Tare // *Pharmacol. Res.* – 2004. – Vol. 49, N 6. – P. 509–514.

426. Pastrana, J.L. Regulatory T cells and Atherosclerosis [Electronic resource] / J.L. Pastrana, X. Sha, A. Virtue [et al.] // *J. Clin. Exp. Cardiol.* – 2012 (Suppl 12). – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3757946/>. doi: 10.4172/2155-9880.S12-002.

427. Paul, M. Physiology of local renin-angiotensin systems / M. Paul, M.A. Poyan, R. Kreutz // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 747–803.

428. Paulus, W.J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelialinflammation / W.J. Paulus, C. Tschöpe // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013, Jul 23. – V. 62, N 4. – P. 263–271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

429. Pedersen, S.S. Psychosocial perspectives in cardiovascular disease / S.S. Pedersen, R. von Känel, P.J. Tully [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2017. – Vol. 24(3_suppl). – P. 108–115. doi: 10.1177/2047487317703827.

430. Peng, H. (Pro)renin receptor mediates both angiotensin II-dependent and -independent oxidative stress in neuronal cells [Electronic resource] / H. Peng, W. Li, D.M. Seth [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0058339>.

431. Pérez-Nievas, B.G. Corticosterone as a marker of susceptibility to oxidative/nitrosative cerebral damage after stress exposure in rats / B.G. Pérez-Nievas, B. García-Bueno, J.R. Caso [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2007. – Vol. 32. – P. 703–711. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.04.011.

432. Perrin-Sarrado, C. Aging and hypertension decrease endothelial NO-related dilating function and gamma-glutamyl transferase activity but not S-nitrosoglutathione-induced aortic vasodilation [Electronic resource] / C. Perrin-Sarrado, F Dahboul, P. Leroy [et al.] // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 2. – URL:

https://www.researchgate.net/publication/322532599_Aging_.and_hypertension_decrease_endothelial_NOrelated_dilating_function_and_gammaglutamyltransferase_activity_but_not_S_-nitrosogluthioneinduced_aortic_vaso_dilation. doi: 10.1111/fcp.12347.

433. Pirillo, A. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis [Electronic resource] / A. Pirillo, G.D. Norata, A.L. Catapano // *Mediators Inflamm.* – 2013. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/152786>.

434. Polak, J.F. Carotid Intima-Media Thickness as Surrogate for and Predictor of CVD / J.F. Polak, D.H. O'Leary // *Glob Heart.* – 2016. – Vol. 11, N 3. – P. 295–312. doi: 10.1016/j.gheart.2016.08.006.

435. Polak, J.F. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events / J.F. Polak, M.J. Pencina, K.M. Pencina [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, N 3. – P. 213–221.

436. Prosser, H.C. Cardiac chymase converts rat proAngiotensin-12 (PA12) to angiotensin II: effects of PA12 upon cardiac haemodynamics / H.C. Prosser, M.E. Forster, A.M. Richards [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 82. – P. 40–50.

437. Rabelo, L.A. Arginase as a critical prooxidant mediator in the binomial endothelial dysfunction- atherosclerosis [Electronic resource] / L.A. Rabelo, F.O. Ferreira, V. Nunes-Souza [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/924860>.

438. Radley J.J. A common substrate for prefrontal and hippocampal inhibition of the neuroendocrine stress response / J.J. Radley, P.E. Sawchenko // *J. Neurosci.* – 2011. – Vol. 31. – P. 9683–9695.

439. Rafnsson, A. The endothelin receptor antagonist bosentan improves peripheral endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbumin- uria: a randomised trial / A. Rafnsson, F. Bohm, M. Settergren [et al.] // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55. – P. 600–607.

440. Raison, C.L. The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D) / C.L. Raison, A.H. Miller // *Molecular Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18. – P. 15–37.

441. Ramírez-Moreno, J.M. Association between self-perceived psychological stress and transitory ischaemic attack and minor stroke: A case-control study [Electronic resource] / J.M. Ramírez-Moreno, P. Muñoz Vega, S. Espada [et al.] // *Neurologia*. – 2017. – URL: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-la-autopercepcion-del-estres-psicologico-S02134> 85317303572. doi: 10.1016/j.nrl.2017.09.012.
442. Ramos, A.T. Suppression of adrenocorticotrophic hormone secretion by simultaneous antagonism of vasopressin 1b and CRH-1 receptors on three different stress models / A.T. Ramos, L.R. Troncone, S. Tufik // *Neuroendocrinology*. – 2006. – Vol. 84. – P. 309–316.
443. Rapoport, R.M. Acute nitric oxide synthase inhibition and endothelin-1-dependent arterial pressure elevation [Electronic resource] / R.M. Rapoport // *Frontiers in Pharmacology*. – 2014. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3978292/>.
444. Re, R.N. A mechanism for mineralocorticoid participation in renal disease and heart failure / R.N. Re // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2015. – Vol. 9. – P. 586–591.
445. Redmond E.M., Cahill P.A., Sitzmann J.V. Flow-mediated regulation of G- protein expression in cocultured vascular smooth muscle and endothelial cells / E.M. Redmond, P.A. Cahill, J.V. Sitzmann // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1988. – Vol. 18. – P. 75–83.
446. Reriani, M. Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis / M. Reriani, E. Raichlin, A. Prasad [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 958–966.
447. Retana-Márquez, S. Changes in masculine sexual behavior, corticosterone and testosterone in response to acute and chronic stress in male rats / S. Retana-Márquez, H. Bonilla-Jaime, G. Vázquez-Palacios [et al.] // *Horm. Behav.* – 2003. – Vol. 44, N 4. – P. 327–337.
448. Rhéaume, C. Adiposity assessment: explaining the association between obesity, hypertension and stroke / C. Rhéaume, M.È. Leblanc, P. Poirier // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2011. – Vol. 9, N 12. – P. 1557-1564.

449. Ridker, P.M. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P.M. Ridker, N. Rifai, L. Rose // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1557–1565. doi:10.1056/nejmoa021993.
450. Riester, A. Urocortin-dependent effects on adrenal morphology, growth, and expression of steroidogenic enzymes in vivo / A. Riester, A. Spyroglou, A. Neufeld-Cohen // *J. Mol. Endocrinol.* – 2012. – V. 48, N 2. – P. 159–167.
451. Rivest, S. How circulating cytokines trigger the neural circuits that control the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / S. Rivest // *Psychoneuroendocrinology.* – 2001. – Vol. 26. – P. 761–788.
452. Robert, L. Stress in biology and medicine, role in aging / L. Robert, J. Labat-Robert // *Pathol. Biol.* – 2015. – Vol. 63. – P. 230–234
453. Robinson, G.E. Genes and social behaviour / G.E. Robinson, R.D. Fernald, D.F. Clayton // *Science.* – 2008. – Vol. 322. – P. 896–900.
454. Rodríguez-Iturbe, B. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension / B. Rodríguez-Iturbe, H. Pons, Y. Quiroz [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2014. - Vol. 10. – P. 56–62.
455. Rodríguez-Sureda, V. Social stress profoundly affects lipid metabolism: over-expression of SR-BI in liver and changes in lipids and lipases in plasma and tissues of stressed mice / V. Rodríguez-Sureda, M.D. López-Tejero, M. Llobera [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 195, N 1. – P. 57–65.
456. Rohleder, N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress / N. Rohleder // *Psychosomatic. Med.* – 2014. – Vol. 76. – P. 181–189. doi:10.1097/PSY.0000000000000049.
457. Roozendaal, B. Corticotropin-releasing factor in the basolateral amygdala enhances memory consolidation via an interaction with the β -adrenoceptor-cAMP pathway: dependence on glucocorticoid receptor activation / B. Roozendaal, G. Schelling, J.L. McGaugh // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28. – P. 6642–6651. [L]
[SEP]

458. Roozendaal, B. Stress, memory and the amygdala / B. Roozendaal, B.S. McEwen, S. Chattarji // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009. – Vol. 10, N 6. – P. 423–433. doi: 10.1038/nrn2651.
459. Roozendaal, B. The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating glucocorticoid effects on working memory impairment / B. Roozendaal, J.R. McReynolds, J.L. McGaugh // *J. Neurosci.* – 2004. – Vol. 24, N 6. – P. 1385–1392.
460. Rosengren, A. INTERHEART investigators. Association of psychological risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11,119 cases and 13,648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study / A. Rosengren, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 953–962.
461. Rossi, G.P. The T-786C and Glu 298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients / G.P. Rossi, S. Taddei, A. Viridis, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, N 6. – P. 938–945.
462. Rossi, R. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women / R. Rossi, A. Nuzzo, G. Origliani [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 997–1002.
463. Sandi, C. Stress and memory: Behavioral effects and neurobiological mechanisms [Electronic resource] / C. Sandi, M.T. Pinelo-Nava // *Neural. Plasticity.* – 2007. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1950232/>.
464. Sandoo, A. Cumulative inflammation associates with asymmetric dimethylarginine in rheumatoid arthritis: a 6 year follow-up study / A. Sandoo, T. Dimitroulas, J. Hodson [et al.] // *Rheumatol. (Oxford, England).* – 2015. – Vol. 54. – P. 1145–1152. ^[1]_{SEP}
465. Sandoval, Y.H. Endothelin-1 signaling in vascular physiology and pathophysiology / Y.H. Sandoval, M.E. Atef, L.O. Levesque [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 202–214.
466. Sancheti, S. Correlation of endothelial dysfunction measured by flow-mediated vasodilatation to severity of coronary artery disease / S. Sancheti, P. Shah,

D.S. Phalgune // Indian Heart J. – 2018. – Vol. 70, N 5. - P. 622-626.
doi.org/10.1016/j.ihj.2018.01.008.

467. Sankaralingam, S. Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia / S. Sankaralingam, H. Xu, S.T. Davidge // Cardiovascular Research. - 2010. – Vol. 85, N 1. – P. 194–203.

468. Saris, J.J. Prorenin induces intracellular signaling in cardiomyocytes independently of angiotensin II / J.J. Saris, P.A. 't Hoen, I.M. Garrelds // Hypertension. – 2006. – Vol. 48. – P. 564–571.

469. Sase, K. Expression of constitutive endothelial nitric oxide synthase in human blood platelets / K. Sase, T. Michel // Life Sci. – 1995. – Vol. 57. – P. 2049–2055.

470. Sävendahl, L. The effect of acute and chronic stress on growth [Electronic resource] / L. Sävendahl // Sci Signal. – 2012. – Vol. 5(247). – URL: <http://stke.sciencemag.org/content/5/247/pt9.long>. doi: 10.1126/scisignal.2003484.

471. Sawchenko, P.E. Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: a tale of two paradigms / P.E. Sawchenko, H.Y. Li, A. Ericsson // Prog. Brain Res. – 2000. – Vol. 122. – P.61–78.

472. Schechter, A.N. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide N / A.N. Schechter, M.T. Gladwin // Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1483-1485. DOI: 10.1056 / NEJMcibr023045.

473. Schiffrin, E.L. State-of-the-Art lecture. Role of endothelin-1 in hypertension / E.L. Schiffrin // Hypertension. – 1999. – Vol. 34. – P. 876–881.

474. Schiffrin, E.L. Vascular endothelin in hypertension / E.L. Schiffrin // Vascul Pharmacol. – 2005. – Vol. 43. – P 19–29.

475. Schneider, J.G. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus / J.G. Schneider, N. Tilly, T. Hierl [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P. 967–972.

476. Selye, H. The Stress of Life / H. Selye. - New York: McGraw Hill, 1956.

477. Selye, H. A syndrome produced by diverse nocuous agents / H. Selye // Nature. - 1936. – Vol. 138. – P. 132–135.

478. Sena, C.M. Effects of alpha- lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats / C.M. Sena, E. Nunes, T. Louro [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 153. – P. 894–906.

479. Serradeil-Le Gal, C. Aulombard A: An overview of SSR149415, a selective non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist for the treatment of stress-related disorders / C. Serradeil-Le Gal, J. Wagnon, B. Tonnerre [et al.] // CNS Drug Rev. – 2005. – Vol. 11. – P. 53–68. ^[1]_[SEP]

480. Sewer, M.B. ACTH modulation of transcription factors responsible for steroid hydroxylase gene expression in the adrenal cortex / M.B. Sewer, M.R. Waterman // Microsc. Res. Tech. – 2003. – V. 61, N 3. – P. 300–307.

481. Sharma, K. Clinical and research applications of carotid intima-media thickness / K. Sharma, M.J. Blaha, R.S. Blumenthal [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 103. – P. 1316–1320.

482. Sheline, Y.I. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain / Y.I. Sheline // Biol. Psychiatry. – 2003. – Vol. 54. – P. 338–352.

483. Shimokawa, H. Diverse Functions of Endothelial NO Synthases System: NO and EDH / H. Shimokawa, S. Godo // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2016. – Vol. 67, N 5. – P. 361–366. doi: 10.1097/FJC. 0000000000000348.

484. Shiva, S. Ceruloplasmin is a NO oxidase and nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis / S. Shiva, X. Wang, L.A. Ringwood [et al.] // Nat. Chem. Biol. – 2006. – Vol. 2. – P. 486–493. ^[1]_[SEP]

485. Shivkar, R.R. Ratio of serum asymmetric dimethyl arginine (ADMA)/ nitric oxide in coronary artery disease patients [Electronic resource] / R.R. Shivkar, S.A. Abhang // J. Clin. Diagn. Res. - 2014. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4190709/>. ^[1]_[SEP]

486. Shpigler, H.Y. Behavioral, transcriptomic and epigenetic responses to social challenge in honey bees / H.Y. Shpigler, M.C. Saul, E.E. Murdoch [et al.] // Genes. Brain Behav. – 2017. – Vol. 16, N 6. – P. 579–591. doi: 10.1111/gbb.12379.

487. Siedlinski, M. Vascular transcriptome profiling identifies Sphingosine kinase 1 as a modulator of angiotensin II-induced vascular dysfunction [Electronic

resource] / M. Siedlinski, R. Nosalski, P. Szczepaniak [et al.] // Sci. Rep. 2017. – URL: <https://www.nature.com/articles/srep44131>. doi: 10.1038/srep44131.

488. Siti, H.N. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease / H.N. Siti, Y. Kamisah, J. Kamsiah // Vasc. Pharmacol. – 2015. – Vol. 71. – P. 40–56.

489. Slavich, G.M. Black sheep get the blues: A psychobiological model of social rejection and depression / G.M. Slavich, A. O'Donovan, E.S. Epel [et al.] // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2010. – Vol. 35. – P. 39–45.

490. Slavich, G.M. Neural sensitivity to social rejection is associated with inflammatory responses to social stress / G.M. Slavich, B.M. Way, N.I. Eisenberger [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2010. – Vol. 107. – P. 14817–14822.

491. Sloan, E.K. Social temperament and lymph node innervation / E.K. Sloan, J.P. Capitanio, R.P. Tarara [et al.] // Brain Behavior and Immunity. – 2008. – Vol. 22. – P. 717–726.

492. Smolka, M.N. Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex / M.N. Smolka, G. Schumann, J. Wrase [et al.] // Journal of Neuroscience. – 2005. – Vol. 25. – P. 836–842.

493. Sorrells, S.F. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation / S.F. Sorrells J.R. Caso C.D. Munhoz [et al.] // Neuron. – 2009. – Vol. 64. – P. 33–39. doi:10.1016/j.neuron.2009.09.032.

494. Speer, T. Carbamylated low-density lipoprotein induces endothelial dysfunction / T. Speer, F.O. Owala, E.W. Holy [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 3021–3032.

495. Spencer, S.J. Ghrelin regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and restricts anxiety after acute stress / S.J. Spencer, L. Xu, M.A. Clarke [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2012. – Vol. 72, N 6. – P. 457–465.

496. Stankiewicz, A.M. Social stress increases expression of hemoglobin genes in mouse prefrontal cortex [Electronic resource]

/A.M. Stankiewicz, J. Goscik, A.H. Swiergiel [et al.] // BMC Neurosci. – 2014. – Vol. 15. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12868-014-0130-6>. doi: 10.1186/s12868-014-0130-6.

497. Stein, J.H. Distribution and cross-sectional age-related increases of carotid artery intima-media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study / J.H. Stein, P.S. Douglas, S.R. Srinivasan [et al.] // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 2782–2787.

498. Steinberger, J. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / J. Steinberger, S.R. Daniels, R.H. Eckel [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 628–647.

499. Stengel, A. CRF and urocortin peptides as modulators of energy balance and feeding behavior during stress [Electronic resource] / A. Stengel, Y. Taché // Front. Neurosci. – 2014. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00052>.

500. Stenz, L. Intergenerational Transmission of DNA Methylation Signatures Associated with Early Life Stress / L. Stenz, D.S. Schechter, S.R. Serpa [et al.] // Curr. Genomics. – 2018. – Vol. 19, N 8. – P. 665–675. doi: 10.2174/1389202919666171229145656.

501. Steptoe, A. Stress and cardiovascular disease / A. Steptoe, M. Kivimäki // Nat. Rev. Cardiol. – 2012. – Vol. 9. – P. 360–370.

502. Steptoe, A. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge / A. Steptoe, M. Kivimäki // Annu. Rev. Public. Health. – 2013. – Vol. 34. – P. 337–354. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114452.

503. Steptoe, A. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis / A. Steptoe, M. Hamer, Y. Chida // Brain. Behav. Immun. – 2007. – Vol. 21. – P. 901–912. doi:10.1016/j.bbi.2007.03.011.

504. Steyers, C.M. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases / C.M. Steyers, F.J. Miller // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15, N 7. – P. 11324–11349.



505. Stow, L.R. Dexamethasone stimulates endothelin-1 gene expression in renal collecting duct cells / L.R. Stow, G.E. Voren, M.L. Gumz [et al.] // *Steroids.* – 2012. – Vol. 77, N 5. – P. 360–366. doi: 10.1016/j.steroids.2011.12.011.

506. Strahler, J. Norepinephrine and epinephrine responses to physiological and pharmacological stimulation in chronic fatigue syndrome / J. Strahler, S. Fischer, U.M. Nater // *Biol. Psychol.* – 2013. – Vol. 94, N 1. – P. 160–166. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.06.002.

507. Sun, X. Endothelin-1 induces a glycolytic switch in pulmonary arterial endothelial cells via the mitochondrial translocation of endothelial nitric oxide synthase / X. Sun, S Kumar, S. Sharma [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 50, N 6. – P. 1084–1095. doi: 10.1165/rcmb.2013-0187OC.

508. Surjit, M. Widespread negative response elements mediate direct repression by agonist-liganded glucocorticoid receptor / M. Surjit, K.P. Ganti, A. Mukherji [et al.] // *Cell.* – 2011. – Vol. 145. – P. 224–241.

509. Szabo, S. "Stress" is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration / S. Szabo, M. Yoshida, J. Filakovszky [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2017. – Vol. 23, N 27. – P. 4029–4041. doi: 10.2174/1381612823666170622110046.

510. Szabo, S. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief 'letter' to the editor of nature / S. Szabo, Y. Tache, A. Somogyi // *Stress.* – 2012. – Vol. 15, N 5. – P. 472–478.

511. Taddei, S. Identification of a cytochrome P450 2C9-derived endothelium-derived hyperpolarizing factor in essential hypertensive patients / S. Taddei, D. Versari, A. Cipriano [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2006. – Vol. 48, N 3. – P. 508–515.

512. Tai, T.C. Stress-induced changes in epinephrine expression in the adrenal medulla in vivo / T.C. Tai, R. Claycomb, B.J. Siddall [et al.] // *J. Neurochem.* – 2007. –

Vol. 101. – P. 1108–1118

513. Tamareille, S. Endothelin-1 release during the early phase of reperfusion is a mediator of myocardial reperfusion injury / S. Tamareille, M. Terwelp, J. Amirian [et al.] // *Cardiology*. – 2013. – Vol. 125. – P. 242–249.

514. Tao, J. Effects of fluid shear stress on eNOS mRNA expression and NO production in human endothelial progenitor cells / J. Tao, Z. Yang, J.M. Wang [et al.] // *Cardiology*. – 2006. – Vol. 106, N 2. – P. 82–88.

515. Taylor, T. β -Endorphin suppresses adrenocorticotropin and cortisol levels in normal human subjects / T. Taylor, R.G. Dluhy, G.H. Williams // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1983. – V. 57, N 3. – P. 592–596.

516. Teragawa, H. Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries / H. Teragawa, K. Ueda, K. Matsuda [et al.] // *Clin. Cardiol.* - 2005. – Vol. 28. – P. 460-466. doi.org/10.1002/clc.4960281004.

517. Terenzi, R. Angiotensin II type 2 receptor (AT2R) as a novel modulator of inflammation in rheumatoid arthritis synovium [Electronic resource] / R. Terenzi, M. Manetti, I. Rosa [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. - P. 13293. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5643391/>. doi: 10.1038/s41598-01713746-w.

518. Thibonnier, M. Molecular pharmacology and modeling of vasopressin receptors / M. Thibonnier, P. Coles, A. Thibonnier [et al.] // *Prog. Brain Res.* – 2002. – Vol. 139. – P. 179–196. ^[1]_[SEP]

519. Tian, X. HSP27 inhibits homocysteine-induced endothelial apoptosis by modulation of ROS production and mitochondrial caspase-dependent apoptotic pathway [Electronic resource] / X. Tian, L. Zhao, X. Song [et al.] // *BioMed Res. Int.* 2016. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4852127/>. ^[1]_[SEP]

520. Tillinger, A. Gene expression of the phenylethanolamine N-methyltransferase is differently modulated in cardiac atria and ventricles / A. Tillinger, V. Bruderova, L. Kubovcaková [et al.] // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2006. – Vol. 25. – P. 355–364.

521. Tirapelli, C.R. Mechanisms underlying the vascular actions of endothelin 1,

angiotensin II and bradykinin in the rat carotid / C.R. Tirapelli, D. Bonaventura, L.F. Tirapelli [et al.] // *Pharmacology*. – 2008. – Vol. 84. – P. 111-126.

522. Tkachenko, I.V. Interleukins 1 α and 1 β as regulators of steroidogenesis in human NCI-H295R adrenocortical cells / I.V. Tkachenko, T. Jääskeläinen, J. Jääskeläinen [et al.] // *Steroids*. – 2011. – V. 76, N 10-11. – P. 1103-1115.

523. Toda, N. Neurogenic and endothelial nitric oxide regulates blood circulation in lingual and other oral tissues / N. Toda, K. Ayajiki, T. Okamura // *J Cardiovasc. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 100–108.

524. Torén, K. A longitudinal general population-based study of job strain and risk for coronary heart disease and stroke in Swedish men [Electronic resource] / K. Torén, L. Schiöler, W.K. Giang [et al.] // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4(3). – URL: https://www.researchgate.net/publication/260484982_A_longitudinal_general_populationbased_study_of_job_strain_and_risk_for_coronary_heart_disease_and_stroke_in_Swedish_men.

525. Toyooka, T. Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris / T. Toyooka, T. Aizawa, N. Suzuki [et al.] // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83. – P. 476–483.

526. Tsatsanis, C. The corticotropin-releasing factor (CRF) family of peptides as local modulators of adrenal function / C. Tsatsanis, E. Dermitzaki, M. Venihaki // *Cell. Mol. Life. Sci.* – 2007. – Vol. 64, N 13. – P. 1638-1655.

527. Tschudi, M.R. Effect of aging and hypertension on endothelial function of rat coronary arteries / M.R. Tschudi, L. Criscione, T.F. Luscher // *J. Hypertens.* – 1991. – Vol. 9. – P. 164–165.

528. Tselios, K. T regulatory cells: a promising new target in atherosclerosis / K. Tselios, A. Sarantopoulos, I. Gkougkourelas [et al.] // *Crit. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 389–397.

529. Tsirpanlis, G. Inflammation in atherosclerosis and other conditions: a response to danger / G. Tsirpanlis // *Kidney Blood Press. Res.* – 2005. – Vol. 28. – P. 211–217. doi: 10.1159/000087121.

530. Ueyama, T. Molecular mechanism of emotional stress-induced and catecholamine-induced heart attack / T. Ueyama, E. Senba, K. Kasamatsu [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 41. - Suppl 1. – P. S115–118.

531. Ulrich-Lai, Y.M. Forebrain origins of glutamatergic innervation to the rat paraventricular nucleus of the hypothalamus: differential inputs to the anterior versus posterior subregions / Y.M. Ulrich-Lai, K.R. Jones, D.R. Ziegler [et al.] // *J. Comp. Neurol.* – 2011. – Vol. 519. – P. 1301–1319.

532. Ulrich-Lai, Y.M. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses / Y.M. Ulrich-Lai, J.P. Herman // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009. – Vol. 10. – P. 397–409.

533. Uschold-Schmidt, N. Chronic psychosocial stress results in sensitization of the HPA axis to acute heterotypic stressors despite a reduction of adrenal in vitro ACTH responsiveness / N. Uschold-Schmidt, K.D. Nyuyki, A.M. Füschi // *Psychoneuroendocrinology.* – 2012. – Vol. 37, N 10. – P. 1676–1687. doi: 10.1016/j.psyneuen.

534. Ushakov, A.V. Psychological Stress in Pathogenesis of Essential Hypertension / A.V. Ushakov, V.S. Ivanchenko, A.A. Gagarina // *Curr. Hypertens. Rev.* – 2016. – Vol. – 12, N 3. – P. 203–214. doi: 10.2174/1573402112666161230121622.

535. Vahtera, J. Organisational downsizing, sickness absence, and mortality: 10-town prospective cohort [Electronic resource] / J. Vahtera, M. Kivimäki, J. Pentti [et al.] // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328. - URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.37972.496262.0D>.

536. Valtorta, N.K. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies / N.K. Valtorta, M. Kanaan, S. Gilbody [et al.] // *Heart.* – 2016. – Vol. 102, N 13. – P. 1009–1016. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308790.

537. van den Oever, I.A.M. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus [Electronic resource] / I.A.M. van den Oever, H.G.

Raterman, M.T. Nurmohamed [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2010. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/792393>.

538. van der Meulen, T. Urocortin 3 marks mature human primary and embryonic stem cell-derived pancreatic alpha and beta cells [Electronic resource] / T. van der Meulen, R. Xie, O.G. Kelly [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0052181>.

539. van Faassen, E.E. Nitrite as regulator of hypoxic signaling in mammalian physiology / E.E. van Faassen, S. Bahrami, M. Feelisch [et al.] // *Med. Res. Rev.* – 2009. – Vol. 29. – P. 683–741.

540. Vanhoutte, P.M. Endothelial dysfunction and vascular disease / P.M. Vanhoutte, E.H.C. Tang, M. Feletou [et al.] // *Acta Physiol.* – 2009. – Vol. 196. – P. 193–222.

541. Vaniotis, G. Regulation of cardiac nitric oxide signaling by nuclear β -adrenergic and endothelin receptors / G. Vaniotis, I. Glazkova, C. Merlen [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 58–68. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.05.003.

542. Vercauteren, M. Endothelin ETA Receptor Blockade, by Activating ETB Receptors, Increases Vascular Permeability and Induces Exaggerated Fluid Retention / M. Vercauteren, F. Trenszt, A. Pasquali [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2017. – Vol. 361, N 2. – P. 322–333. doi: 10.1124/jpet.116.234930.

543. Veromaa, V. Ideal cardiovascular health and psychosocial risk factors among Finnish female municipal workers / V. Veromaa, H. Kautiainen, U. Saxen [et al.] // *Scand. J. Public. Health*. – 2017. – Vol. 45, N 1. – P. 50–56. doi: 10.1177/1403494816677661.

544. Versari, D. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension / D. Versari, E. Daghini, A. Viridis [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – Vol. 157, N 4. – P. 527–536.

545. Vestweber, D. Relevance of endothelial junctions in leukocyte extravasation and vascular permeability / D. Vestweber // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2012. – Vol. 1257. – P. 184–192.

546. Veyama T., Senba E., Kasamatsu K., Hano T., Yamamoto K., Nisho I., Tsuruo Y., Yoshida K. Molecular mechanism of emotional stress-induced and catecholamine-induced heart attacks. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 2003, Jan.; Suppl 1: S 115-118.

547. Viel, E.C. Xanthine oxidase and mitochondria contribute to vascular superoxide anion generation in DOCA-salt hypertensive rats / E.C. Viel, K. Benkirane, D. Javeshghani [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. H281–H288.

548. von Brandenstein, M. MicroRNAs: Small but amazing, and their association with endothelin / M. von Brandenstein, C. Richter, J.W. Fries // *Life Sciences.* – 2012. – Vol. 91, N 13–14. – P. 475–489.

549. von Känel, R. Association between burnout and circulating levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in schoolteachers / R. von Känel, S. Bellingrath, B.M. Kudielka // *J. Psychosom. Res.* – 2008. – Vol. 65. – P. 51–59. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.02.007.

550. Walker, J.J. Rapid intra-adrenal feedback regulation of glucocorticoid synthesis [Electronic resource] // J.J. Walker, F. Spiga, R. Gupta [et al.] // *J. R. Soc. Interface.* – 2015. – URL: <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0875>

551. Wang, H. Modeling Disease Progression: Angiotensin II Indirectly Inhibits Nitric Oxide Production via ADMA Accumulation in Spontaneously Hypertensive Rats [Electronic resource] / H. Wang, H. Jiang, H. Liu [et al.] // *Journal List. Front Physiol.* – 2016. – Vol. 7. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5112235/>.

552. Wang, J. Cathepsin G deficiency reduces periaortic calcium chloride injury-induced abdominal aortic aneurysms in mice / J. Wang, G.K. Sukhova, J. Liu [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2015. – Vol. 62. – P. 1615–1624.

553. Wang, S. Oxidative stress in rats with hyperhomo-cysteinemia and intervention effect of lutein / S. Wang, M. Wang, S. Zhang [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2014. – Vol. 18. – P. 359–364. ^[1]_{SEP}

554. Wang, Y. Vasoactivators and placental vasoactivity [Electronic resource] / Y. Wang, S. Zhao // *Vascular Biology of the Placenta* / Y. Wang, S. Zhao. - S.-Rafael:

Morgan & Claypool Life Sciences, 2010. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53247/>.

555. Weber, M.A. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo controlled trial / M.A. Weber, H. Black, G. Bakris [et al.] // *Lancet*. - 2009. – Vol. 374. – P. 1423–1431.

556. Webster, J.I. Neuroendo- crine regulation of immunity / J.I. Webster, L. Tonelli, E.M. Sternberg // *Annual Review of Immunology*. – 2002. – Vol. 20. – P. 125–163.

557. Wedgwood, S. Role for endothelin-1-induced superoxide and peroxynitrite production in rebound pulmonary hypertension associated with inhaled nitric oxide therapy / S. Wedgwood, D.M. McMullan, J.M. Bekker [et al.] // *Circulation Research*. – 2001. – Vol. 89, N 4. – P. 357–364.

558. Weitzberg, E. Nitrate- nitrite-nitric oxide pathway: implications for anesthe- siology and intensive care / E. Weitzberg, M. Hezel, J.O. Lundberg // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 113. – P. 1460–1475.

559. Weng, Y.H. Alteration of nitric oxide gas on gene expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase by a time- and dose-dependent manner in human endothelial cells / Y.H. Weng, C.Y. Kuo, Y.W. Chiu [et al.] // *Chin. J. Physiol.* – 2009. – Vol. 52, N 2. – P. 59–64.

560. Wennmalm, A. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans / A. Wennmalm, G. Benthin, A. Edlund [et al.] // *An. Experimental and clinical study. Circ. Res.* – 1993. – Vol. 73. – P. 1121–1127. [L]
[SEP]

561. Whelton, P.K. The elusiveness of population-wide high blood pressure control / P.K. Whelton // *Annu. Rev. Public Health*. – 2015. – Vol. 36. – P. 109-130.

562. Widmer, R.J. Circulating humanin levels are associated with preserved coronary endothelial function / R.J. Widmer, A.J. Flammer, J. Herrmann [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2013. - Vol. 304. – P. H393–H397.

563. Wilson, S.H. Function of vascular endothelium / S.H. Wilson, A. Lerman // In: Heart physiology and pathophysiology. 4th Edition / N. Sperelakis, Y. Kurachi, A. Terzic [et al.]. – New York: Elsevier, 2001. – Vol. 27. – P. 473–480.

564. Winklewski, P.J. Stress Response, Brain Noradrenergic System and Cognition / P.J. Winklewski, M. Radkowski, M. Wszedybyl-Winklewska [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. - 2017. – Vol. 980. – P. 67–74. doi: 10.1007/5584_2016_204.

565. Winn, R.K. The role of endothelial cell apoptosis in inflammatory and immune diseases / R.K. Winn, J.M. Harlan // J. Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 3. – P. 1815–1824.

566. Wirtz, P.H. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease [Electronic resource] / P.H. Wirtz, R. von Känel // Curr. Cardiol. Rep. – 2017. – Vol. 19, N 11. – P. 111. - URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11886-017-0919-x> doi: 10.1007/s11886-017-0919-x.

567. Witman, M.A. Vascular function and the role of oxidative stress in heart failure, heart transplant, and beyond / M.A. Witman, A.S. Fjeldstad, J. McDaniel [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 60. – P. 659–668.

568. Wittstein, I.S. Stress cardiomyopathy: A syndrome of catecholamine-mediated myo- cardiac stunning? / I.S. Wittstein // Cellular and Molecular Neurobiology. – 2012. – Vol. 32. – P. 847–857.

569. Wong, D.L. Stress and adrenergic function: HIF1a, a potential regulatory switch / D.L. Wong, T.C. Tai, D.C. Wong-Faull [et al.] // Cell. Mol. Neurobiol. - 2010. – Vol. 30. – P. 1451–1457.

570. Wood, G.E. Chronic immobilization stress alters aspects of emotionality and associative learning in the rat / G.E. Wood, E.H. Norris, E. Waters [et al.] // Behav. Neurosci. – 2008. – Vol. 122. – P. 282–292.

571. World Health Organization (WHO). Fact sheets. - 2017. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.

572. Wu, C. Age-Related Changes of Normal Cerebral and Cardiac Blood Flow in Children and Adults Aged 7 Months to 61 Years [Electronic

resource] / C. Wu, A.R. Honarmand, S. Schnell [et al.] // J. Am. Heart. Assoc. – 2016. – Vol. 5, N 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859381/>. doi: 10.1161/JAHA.115.002657.

573. Xing, Y. ACTH is a potent regulator of gene expression in human adrenal cells / Y. Xing, C.R. Parker, M.A. Edwards [et al.] // J. Mol. Endocrinol. – 2010. – Vol. 45, N 1. – P. 59–68.

574. Xing, Y. The effects of ACTH on steroid metabolomic profiles in human adrenal cells / Y. Xing, M.A. Edwards, C. Ahlem [et al.] // J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 209, N 3. – P. 327–335.

575. Xu, H. Effects of adolescent social stress and antidepressant treatment on cognitive inflexibility and Bdnf epigenetic modifications in the mPFC of adult mice / H. Xu, J. Wang, F. Shao [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2018. – Vol. 88. – P. 92–101. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.11.013. Epub 2017 Nov 26.

576. Xu, L. A protective role of ciglitazone in ox-LDL-induced rat microvascular endothelial cells via modulating PPARgamma-dependent AMPK/eNOS pathway / L. Xu, S. Wang, B. Li [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2015. – Vol. 19. – P. 92–102. ^[L]_{SEP}

577. Xu, W. High-sensitivity CRP: possible link between job stress and atherosclerosis / W. Xu, B. Chen, L. Guo [et al.] // Am. J. Ind. Med. – 2015. – Vol. 58, N 7. – P. 773–779. doi: 10.1002/ajim.22470.

578. Yan, T.T. Homocysteine impaired endothelial function through compromised vascular endothelial growth factor/Akt/ endothelial nitric oxide synthase signaling / T.T. Yan, Q. Li, X.H. Zhang [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2010. – Vol. 37. – P. 1071–1077. ^[L]_{SEP}

579. Yanagisawa, M. Primary structure, synthesis, and biological activity of rat endothelin, an endothelium-derived vasoconstrictor peptide [Electronic resource] / M. Yanagisawa, A. Inoue, T. Ishikawa [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1988. – Vol. 85, N 18. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC282099/>.

580. Yoon, M.H. Long-term endothelin receptor antagonism attenuates coronary plaque progression in patients with early atherosclerosis/ M.H. Yoon, M. Reriani, G. Mario [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168. – P. 1316–1321.

581. Yoon, N. Endothelin contributes differently to peripheral vascular tone and blood pressure in human obesity and diabetes / N. Yoon, A.A. Lteif, K.Han [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2008. – Vol. 2. – P. 182–191.

582. Yoon, Y. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease / Y. Yoon, J. Song, S.H. Hong [et al.] // *Clin. Chem.* – 2000. – Vol. 46, N 10. – P. 1626–1630.

583. Yu, J. Endothelium derived nitric oxide synthase negatively regulates the PDGF-survivin pathway during flow-dependent vascular remodelling [Electronic resource] / J. Yu, Y. Zhang, X. Zhang [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 2. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031495>. doi: 10.1371/journal.pone.0031495.

584. Yuen, E.Y. Mechanisms for acute stress-induced enhancement of glutamatergic transmission and working memory / E.Y. Yuen, W. Liu, I.N. Karatsoreos [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106. – P. 14075–1407.

585. Yuen, E.Y. Repeated stress causes cognitive impairment by suppressing glutamate receptor expression and function in prefrontal cortex / E.Y. Yuen, J. Wei, W. Liu [et al.] // *Brain Res.* – 2011. – Vol. 1379. – P. 44–52.

586. Yusuf, S. On behalf of the INTERHEART investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.

587. Zahnd, G. A fully-automatic method to segment the carotid artery layers in ultrasound imaging: application to quantify the compression-decompression pattern of the intima-media complex during the cardiac cycle / G. Zahnd, K. Kapellas, M. Hattem [et al.] // *Ultrasound in Med. & Biol.* – 2017. – Vol. 43, N 1. – P. 239–257. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.08.016>.

588. Zeb, M. Takotsubo cardiomyopathy: a diagnostic challenge / M. Zeb, N.

Sambu, P. Scott [et al.] // Postgrad. Med. J. – 2011. – Vol. 87. – P. 51–59.

589. Zhang, D.Y. The sympathetic nervous system and heart failure / D.Y. Zhang, A.S. Anderson // Cardiol. Clin. – 2014. – Vol. 32, N 1. – P. 33–45. doi: 10.1016/j.ccl.2013.09.010.

590. Zhang, T. Dexamethasone induces rapid promotion of norepinephrine-mediated vascular smooth muscle cell contraction / T. Zhang, W.L. Shi, J.G. Tasker [et al.] // Mol. Med. Report. – 2013. – Vol. 7. – P. 549–54.

591. Zhao, Y. Endothelial nitric oxide synthase-independent release of nitric oxide in the aorta of the spontaneously hypertensive rat / Y. Zhao, P.M. Vanhoutte, S.W.S. Leung // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2013. – Vol. 344. – P. 15–22.

592. Zhou, J.-R. Neuropeptide Y promotes TGF- β 1 production in RAW264.7 cells by activating PI3K pathway via Y1 receptor / J.-R. Zhou, Z. Xu, C.-L. Jiang // Neurosci. Bull. – 2008. – Vol. 24. – P. 155–159. doi: 10.1007/s12264-008-0130-6.

593. Ziegler, D.R. Brainstem origins of glutamatergic innervation of the rat hypothalamic paraventricular nucleus / D.R. Ziegler, M.R. Edwards, Y.M. Ulrich-Lai [et al.] // J. Comp. Neurol. – 2012. – Vol. 520. – P. 2369–2394.

594. Ziegler, M.G. Endogenous epinephrine protects against obesity induced insulin resistance / M.G. Ziegler, M. Milic, P. Sun [et al.] // Autonomic Neuroscience. – 2011. – Vol. 162. – P. 32–34.

595. Ziegler, M.G. Epinephrine and the metabolic syndrome / M.G. Ziegler, H. Elayan, M. Milic [et al.] // Current Hypertension Reports. – 2012. – Vol. 14. – P. 1–7.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Государственная образовательная
организация высшего
профессионального
образования «Донецкий национальный
медицинский университет им. М.
Горького»
Министерства здравоохранения
Донецкой Народной Республики
283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16
Тел. +380 (62) 344-40-01
e-mail: contact@dnmu.ru



«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по учебной работе
ГОО ВПО ДОННМУ им.
М.Горького
Минздрава ДНР
Проф. А.Г. Джоджуа

2018

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

Название научно-исследовательской работы:

«Хронический психосоциальный стресс и развитие сосудисто-мозговых нарушений».

Автор исследования:

Луцкий Игорь Степанович, заведующий кафедрой детской и общей неврологии факультета интернатуры и последипломного образования ГОО ВПО «Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького».

Материалы для внедрения:

Значение факторов хронического психосоциального стресса в формировании процессов эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии и ремоделировании сосудов и сердца. Влияние хронического стресса на показатели мозговой гемодинамики, экспрессию генов. Роль хронического психосоциального стресса как триггера возникновения и активации факторов риска церебральных и кардиальных событий.

Форма внедрения:

Использование материалов в процессе обучения студентов, интернов и ординаторов. Составлении учебно-методических материалов, подготовке лекций и семинарских занятий.

Наименование учреждения, в котором внедрены материалы научно-исследовательской работы:

Кафедра неврологии и медицинской генетики ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» .

Зав. кафедрой неврологии и медицинской
генетики, д.мед.н., профессор

Е.А. Статинова



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ДОРОЖНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА СТАНЦИИ ДОНЕЦК
(МЗ ДНР ДКБ ст.Донецк)**

ул. Университетская, 60 г. Донецк, 83114 Тел. (062)319-31-62
E-mail: ,st.donetsk@zdravdnr.ru Идентификационный код 51005724

12.06.2018 № 02/12-404
На № _____ от _____

СПРАВКА

О внедрении результатов диссертационной работы

Луцкого Игоря Степановича на тему:

**«Хронический психоэмоциональный стресс и развитие сосудисто-мозговых
нарушений (патофизиологические основы и критерии диагностики)»
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.11 – Нервные болезни**

Предложенный способ диагностики этапов развития хронического стресса позволил улучшить диагностику обусловленных стрессом заболеваний, повысить качество лечения с учетом патофизиологических механизмов их развития. Позволяет разрабатывать мероприятия для предупреждения развития стрессогенной патологии.

Источник информации: патент на полезную модель № 89858 (19) UA (51)МПК (2014.01) G01N 33/00. Способ диагностики стадий хронического стресса / Луцкий Игорь Степанович, Лютикова Лилия Владимировна, Луцкий Евгений Игоревич. - Бюл. № 17 от 10.09.2014, UA № 93036 U.

Главный врач Дорожной
клинической больницы,
к.мед.н.



А.Б. Чуков

Заведующая неврологическим
отделением

Л.В. Лютикова



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ НЕОТЛОЖНОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ им. В.К. ГУСАКА
(ИНВХ им. В.К. Гусака)
пр. Ленинский, 47, г. Донецк, 283045, тел. (062) 341-44-00, тел./факс (062) 341-44-02
сайт: www.iursdon.ru, E-mail: iurs@zdravdnr.ru, Идентификационный код 51002660

18.05.2018 № 1237/09-11
На № _____ от _____

СПРАВКА

о внедрении результатов диссертационной работы
Луцкого Игоря Степановича на тему:
«Хронический психоэмоциональный стресс и развитие сосудисто-мозговых
нарушений (патофизиологические основы и критерии
диагностики)» представленную на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

Разработанный способ диагностики стадий течения хронического стресса на основе оценки уровней стрессорных гормонов в крови позволяет определить участие факторов хронического стресса в развитии актуальной неврологической патологии и подверженность к развитию стрессорных заболеваний, что дает возможность проводить патогенетически обоснованные терапевтические и профилактические мероприятия и повысить эффективность лечения.

Источник информации: патент на полезную модель № 89858 (19) UA (51) МПК (2014.01) G01N 33/00. Способ диагностики стадий хронического стресса / Луцкий Игорь Степанович, Лютикова Лилия Владимировна, Луцкий Евгений Игоревич. - Бюл. № 17 от 10.09.2014, UA № 93036 U.

Руководитель организации –
Директор Института неотложной
и восстановительной хирургии
им. В.К.Гусака МЗ ДНР,
д.мед.н., профессор

Заведующая отделением
реконструктивной ангионеврологии
и реабилитации



Э.Я.Фисталь

Е.А. Марусиченко



«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №6 ГОРОДА ДОНЕЦКА»
ул. Клиническая, 11, г. Донецк, 283062 тел.: (062) 316-15-74; E-mail: CGKB6@yandex.ru

21.08.2014 № 1560/01-14
на № _____

СПРАВКА

О внедрении результатов диссертационной работы
Луцкого Игоря Степановича на тему:
«Хронический психосоциальный стресс и развитие сосудисто-мозговых
нарушений (патофизиологические основы и критерии диагностики)»
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

Проблема психосоциального стресса имеет важное значение в современном обществе, включает в себя не только медицинский, но и социальный аспект. В этой связи, предложенный способ диагностики этапов развития хронического психосоциального стресса позволил улучшить качество диагностики и своевременное назначение патогенетической терапии пациентам, с обусловленными стрессом заболеваниями. Это дало возможность повысить качество лечения, сократить время пребывания в стационаре, разрабатывать мероприятия для предупреждения развития стрессогенной патологии.

Источник информации: патент на полезную модель № 89858 (19) UA (51)МПК (2014.01) G01N 33/00 Способ диагностики стадий хронического стресса / Луцкий Игорь Степанович, Лютикова Лилия Владимировна, Луцкий Евгений Игоревич. – Бюл. № 176 от 10.09.2014г., UA № 93036 U.

Главный врач
«ЦГКБ №6 г. Донецка»

Г.П. Могилевская

Заведующий не
отделением



В.А. Охмуш

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЛУГАНСКОЙ
НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ
РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
91045, г. Луганск,
кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г
mail: kancigmu@mail.ru
Тел. +38 (0642) 34-71-13, 34-71-16

«УТВЕРЖДАЮ»
проректор по научно-
педагогической работе
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ
НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»



В.В. Бибик

2019 г.

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

Название научно-исследовательской работы:

«Хронический психосоциальный стресс и развитие сосудисто-мозговых нарушений».

Автор исследования:

Луцкий Игорь Степанович, доцент, заведующий кафедры детской и общей неврологии факультета интернатуры и последилового образования ГОУ ВПО «Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького».

Материалы для внедрения:

Значение факторов хронического психосоциального стресса в формировании процессов эндотелиальной дисфункции, развития артериальной гипертензии и ремоделирования сосудов и сердца. Влияние хронического стресса на показатели мозговой гемодинамики, экспрессию генов. Роль хронического психосоциального стресса как триггера возникновения и активации факторов риска церебральных и кардиальных событий.

Форма внедрения:

Использование материалов в процессе обучения студентов, интернов и ординаторов, составлении учебно-методических материалов, подготовке лекций и семинарских занятий.

Наименование учреждения, в котором внедрены материалы научно-исследовательской работы:

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ».

Зав. кафедрой нервных болезней
и нейрохирургии, д.мед.н., профессор

Т.В. Мироненко



ДОНЕЦКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

(ДоКТМО)

пр-т. Ильича 14, г. Донецк, 83099, тел. (062) 312-71-13, 295-62-93

E-mail: doktmo.mzdnr@mail.ru Идентификационный код 51002833

СПРАВКА

О внедрении результатов диссертационной работы

Луцкого Игоря Степановича на тему:

**«Хронический психосоциальный стресс и развитие сосудисто-мозговых нарушений
(патофизиологические основы и критерии диагностики)» представленную на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 –
Нервные болезни**

Способ диагностики стадий хронического психосоциального стресса позволяет на ранних стадиях диагностировать развитие стрессогенных заболеваний у лиц, связанных с хроническим действием стрессоров. Это позволяет проводить патогенетически обоснованное лечение, прогнозировать развитие заболеваний и разрабатывать профилактические мероприятия.

Источник информации: патент на полезную модель № 89858 (19) UA (51)МПК (2014.01) G01N 33/00. Способ диагностики стадий хронического стресса / Луцкий Игорь Степанович, Лютикова Лилия Владимировна, Луцкий Евгений Игоревич. - Бюл. № 17 от 10.09.2014, UA № 93036 U.

Главный врач Донецкого клинического
территориального медицинского
объединения



Н.В.Момот

Заведующий первым неврологическим
отделением Донецкого клинического
территориального медицинского
объединения

Д.Ю. Сайко

**ГОРОДСКАЯ БОЛЬНИЦА № 7 Г. МАКЕЕВКИ**

ул. Лебедева, 3, г. Макеевка, 86126, тел. (06232) 7-58-74

E-mail: gb7.makeevka@zdravdnr.ru Идентификационный код 51004207**СПРАВКА****О внедрении результатов диссертационной работы****Луцкого Игоря Степановича на тему:****«Хронический психосоциальный стресс и развитие сосудисто-мозговых нарушений (патофизиологические основы и критерии диагностики)»****представленную на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 14.01.11 - Нервные болезни**

Актуальность проблемы психосоциального стресса и болезней стресса не вызывает сомнений. В этой связи предложенный способ диагностики этапов развития хронического психосоциального стресса способствует улучшению диагностики стрессорных заболеваний, позволяет повысить качество их лечения с учетом патофизиологических механизмов. Дает возможность разрабатывать мероприятия для предупреждения развития стрессогенной патологии.

Источник информации: патент на полезную модель № 89858 (19) UA (51) МПК (2014.01) G01N 33/00. Способ диагностики стадий хронического стресса / Луцкий Игорь Степанович, Лютикова Лилия Владимировна, Луцкий Евгений Игоревич. - Бюл. № 17 от 10.09.2014, UA № 93036 U.

Главный врач

Заведующая неврологическим
отделением

О.Н.Халина

Е.В.Шульженко