

На правах рукописи

ЛУЦКИЙ
ИГОРЬ СТЕПАНОВИЧ

ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЙ СТРЕСС
И РАЗВИТИЕ СОСУДИСТО-МОЗГОВЫХ
НАРУШЕНИЙ

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург
2019

Работа выполнена в ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава Донецкой Народной Республики

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, Евтушенко Станислав Константинович

Официальные оппоненты: Пенина Галина Олеговна
доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, МСЭ и реабилитации ФГБУ ДПО Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты РФ

Шварцман Григорий Исаакович
доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Михайлов Владимир Алексеевич
доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному научному развитию и международному сотрудничеству ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ

Ведущая организация:
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

Защита состоится «__» __ 2019 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РНХИ им проф. А.Л. Поленова

Автореферат разослан «__» __ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы 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). Факторы, вынуждающие функции организма выходить за пределы гомеостаза, определяются как стрессоры (Chrousos G.P., 2009; Robert and Labat-Robert, 2015).

Мозг является ключевым органом адаптивных и неадаптивных ответов на стресс (McEwen B.S., 2007). Стресс включает двухстороннюю связь между мозгом и сердечно-сосудистой, иммунной и метаболической систем через автономную нервную систему и эндокринный механизм (McEwen B.S., 2010).

Хронический стресс (ХС) классически связан с чрезмерной секрецией глюкокортикоидов и катехоламинов, что приводит к развитию широкого спектра метаболических расстройств и знаменует переход от «физиологического» к «патологическому» (Nicolaides N.C. et al., 2015). 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). Лица, подвергающиеся воздействию ХС, более восприимчивы к специфическим инфекциям и аутоиммунным нарушениям (Elenkov I.S. et al., 2008). Показано участие факторов ХС в формировании метаболического синдрома с развитием центрального ожирения (Kawada T., 2015), нарушению обмена липопротеидов, ускорении клеточного старения (Chandola T. et al., 2006).

Одним из источников ХС являются производственные факторы, напрямую связанные со степенью психоэмоционального напряжения (Oshio T. et al., 2015). Производственный стресс на 50% увеличивает риск развития ИБС (Kivimaki M. et al., 2009), способствует возникновению синдрома выгорания и депрессивных расстройств (Yu S.F. et al., 2009; Chen C.H. et al., 2016), формированию артериальной гипертензии (Шпагина Л.А. и др., 2008; Yu S.F. et al., 2009).

Степень разработанности темы исследования

В последние десятилетия наблюдается рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Традиционные факторы риска не полностью объясняют увеличение заболеваемости сосудистой патологией. Растет осознание влияния социальной среды 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. 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 ХС на возникновение и исход ССЗ показана роль чрезмерной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы (Brainin M. and Dachenhausen A., 2013), снижения продукции оксида азота (Balkaya M. et al., 2011), повышенной секреции глюкокортикоидов с (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 ХС, связанного с профессиональной деятельностью (Fransson E.I. et al., 2015; Booth J. et al., 2015). Остаются недостаточно изученными патофизиологические механизмы, приводящие к развитию сосудисто-мозговых нарушений, влияние длительности действия факторов ХС на интенсивность и последовательность их развития (Szabo S. et al., 2017). Мало изучено влияние стрессоров на экспрессию генов, участвующих в развитии и течении ССЗ (Stankiewicz A.M. et al., 2014).

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 психосоциального 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 исследования

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 психосоциального стресса наблюдается повторная активация гипофизарно-надпочечниковой оси с постепенным снижением продукции гормонов центрального звена СС.

Уточнены патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции вследствие действия факторов ХПСС. Установлено, что пусковым

механизмом развития эндотелиальной дисфункции является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) и симпто-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 сопровождается избыточной активностью 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 имеет высокое содержание глюкокортикоидных гормонов, активность симпто-адреналовой системы и формирующаяся эндотелиальная дисфункция.

Показано, что влияние факторов ХПСС 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 ХПСС повышает вероятность экспрессии генотипов СС и ТС полиморфного варианта T786C гена eNOS, экспрессию генов, содержащих аллель D полиморфного гена ACE, а также 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 холестерин липопротеидов низкой плотности при неизменных значениях холестерин липопротеидов высокой плотности.

В процессе проведенного исследования установлено, что ХПСС увеличивает риск развития церебро-кардиальной патологии, выступая в качестве триггера формирования и активации факторов риска ССЗ.

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 ХПСС 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 ХПСС в формировании АГ. Показано, что в зависимости от длительности пребывания в условиях действия ХПСС в развитии АГ принимают участие различные патофизиологические механизмы.

Показано, что ХПСС выступает в качестве триггера возникновения и активации факторов риска ССЗ, повышая риск церебро-кардиальных событий.

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

Установлено, что действие факторов ХПСС сопровождается развитием процессов ремоделирования, которые носят системный характер с вовлечением различных отделов ССС, 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, иммуноферментные исследования), ультразвуковое сканирование магистральных сосудов головы и мозговых сосудов, ультразвуковое исследование сердца, холтеровское мониторирование артериального давления и ЭКГ, генетические исследования.

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

Положения диссертации, 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: снижением 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.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется репрезентативным объемом выборки ММЛ и ПМ (n=204) и группы сравнения (n=100), применением современных методов исследования (биохимических, иммуноферментных, генетических, УЗДГ сосудов головы и шеи, холтеровского мониторирования артериального давления (АД) и ЭКГ), а также обработкой полученных данных методами математической статистики.

Апробация диссертационного исследования проведена на заседании Проблемной комиссии «Нервные болезни» ГОО ВПО «Донецкий национальный ме-

дицинский 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, 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, 2016); II Междисциплинарном медицинском форуме «Актуальные вопросы врачебной практики» (Сыктывкар, 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 «Иновационные подходы в детской и общей неврологии: научные и практические аспекты» (Донецк, 2016); 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 С-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ «Иновации в клинической неврологии» (С-Петербург-Зеленогорск, 2017); X, XI республиканской научно-практической конференции Северо-Запад-ного федерального округа РФ с международным участием «Актуальные проблемы неврологии» (Сыктывкар, 2017, 2018); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать… болезнь» (Донецк, 2017, 2018); Юбилейном конгрессе с международным участием «XX Давиденковские чтения» (С-Петербург, 2018).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в практику и используются в лечебно-диагностической работе клинических больницах Министерства транспорта Украины, дорожной клинической больнице Донецка, лечебных учреждений ДНР, Ин-

ститута 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.

Личное участие автора

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 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.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 67 печатных работ, из них в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК при Министерстве образования и науки России 11 работ, получено 2 патента на полезную модель.

Структура и объем диссертации

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

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика материалов и методов исследования

Работа выполнена на базе неврологического отделения Дорожной клинической больницы станции Донецк ГУ «Донецкая железная дорога» ГП «Укрзализныця». Для лабораторных исследований был задействован потенциал Централь-

ной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького. Объектом исследования являлись машинисты магистральных локомотивов (ММЛ) и помощники машинистов (ПМ), профессия которых признана Международной организацией труда (МОТ) одной из наиболее стрессогенных (МОТ, 2007, 2012). В исследование было включено 204 ММЛ и ПМ в возрасте от 19 до 58 лет, средний возраст которых составил 36,1 лет. Из них сформирован основной объект исследования (ОИ). Подверженность воздействию факторам стресса оценивали с использованием шкалы психологического стресса PSM-25 (Lemire L. et al., 1990). В исследование включали ММЛ и ПМ с показателями психологической напряженности выше среднего (больше 100 баллов (116 (108 - 127)). Все принимавшие участие в исследовании ММЛ и ПМ обследованы в условиях неврологического стационара, где они находились в течение 2 - 3 койко-дней.

Для сравнения с ОИ 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 и образ жизни которых не были связаны с чрезмерным воздействием стрессоров с низкими показателями психологической напряженности по шкале психологического стресса PSM-25 (менее 100 баллов, $p < 0,001$).

Для оценки изменений, вызываемых ХПСС, ММЛ и ПМ были разделены на 5 групп. В основу деления положен стаж работы (длительность действия ХПСС) и возраст обследованных. Волонтеры КК также были разделены на 5 групп, аналогично группам ОИ (по возрасту) (таблица 1).

Таблица 1. – Характеристика групп ОИ и КК, принявших участие в исследовании

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

Обследование включало выявление жалоб, сбор анамнеза, определение факторов риска ССЗ: отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым событиями у близких родственников, вредные привычки (курение, употребление алкоголя).

Общий осмотр предусматривал регистрацию антропометрических данных (массы тела, роста, окружности талии, индекса массы тела (ИМТ)). Выполнялось подробное исследование соматического и неврологического статусов.

Всем участникам исследования проводили инструментальное обследование, которое включало суточное мониторирование АД и ЧСС, ультразвуковую допплерографию (УЗДГ).

Мониторирование АД и ЧСС осуществляли на аппарате «Кардиотехника - 04» (ИНКАРТ, Россия). Регистрация АД проводилась осциллометрическим методом регистрации тонов с числом измерений в сутки более 50.

УЗДГ сосудов головного мозга выполняли на ультразвуковом допплеровском аппарате VIVID – 3, компании GE (США) в режиме триплексного сканирования датчиком 7 МГц. Оценивали линейную скорость кровотока (ЛСК) по экстракраниальным отделам внутренних сонных артерий (ВСА), средним мозговым артериям (СМА). Изучали систолическую (V_s), диастолическую (V_d) ЛСК, рассчитывали пульсационный индекс Gosling (IP) и индекс периферического сопротивления Pourselot (IR).

Осуществляли стандартное измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА) на 1 – 1,5 см проксимальнее ее бифуркации по задней стенке в зоне максимального утолщения. Осуществляли по три измерения с каждой стороны с вычислением среднего значения.

Проводили пробы на эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНВД) плечевой артерии.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате VIVID – 3, компании GE (США) с использованием кардиологического датчика с частотой 3,5 МГц (Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н., 1981). Измерение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖ_д), конечно-диастолический размер в диастолу (КДР_д) и конечно-систолический размер в диастолу (КСРд) проводились в соответствии с рекомендациями Американского комитета специалистов по эхокардиографии (ASE). Вычисляли относительную толщину стенки левого желудочка (ОТСЛЖ). Масса миокарда левого желудочка рассчитывалась по формуле Teicholz L.E. et al (1976): $ММЛЖ = 0,8(1,04([МЖП + ЗСЛЖ_д + КДР_д]^3 - (КДР_д)^3]) + 0,6\text{гр.}$

На биохимическом анализаторе «HUMAN» (Германия) определяли липидный спектр крови: общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеиды высокой

(ХЛВП) и холестерин липопротеиды низкой плотности (ХЛНП), а также содержание высокочувствительного С-реактивного белка (hcСРБ).

Уровни в крови оксида азота (NO) оценивали по содержанию его стабильного метаболита нитрит-аниона (NO_2^-) по методу Грисса (Голиков П.П. и др., 2000). Показатели биохимической реакции регистрировали на спектрофотометре “Specord 200” при длине волны 546 нм.

Иммуноферментные исследования включали определение содержания в крови гормонов стресса: кортикотропин-релизинг гормона (КТРГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола (Кр), адреналина (А), норадреналина (НА), эндорфина β (Эф). Изучали уровни ангиотензина II (АТII), мозгового натрийуретического пептида (BNP), предсердного натрийуретического пептида (ANP), эндотелина 1 (ET-1) (использовали наборы фирмы DSL и DRG).

Изучение аллельного полиморфизма T786C гена eNOS, полиморфизма I/D гена ACE, полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr гена AGT проводили в отделе молекулярно-генетических исследований ЦНИЛ ГОО ВПО ДОНМУ.

Статистическую обработку полученной в исследовании информации осуществляли с помощью пакета прикладных программ "Statistica - 7.0". Для оценки межгрупповой разницы применяли непараметрические методы статистики: критерий Манна - Уитни, критерий Фридмана ANOVA и Кендал. Для качественных признаков рассчитывали критерий χ^2 Пирсона. Разница считалась значимой, если уровень погрешности не превышал 5% ($p<0,05$). Анализ связи (корреляции) двух признаков определяли методом ранговой корреляции Спирмена. Результаты представлены в виде: медиана (10-й - 90-й процентиль). Частоту полиморфизмов исследованных 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 оценивали с помощью отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR).

Результаты исследования и их обсуждение

Реакция организма на стресс опосредуется стрессорной системой (СС). Установлено, что 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). Известно, что важнейшая

роль в активации ГГНС отводится КТРГ (Inda C. et al., 2017). При изучении содержания КТРГ выявили статистически значимое повышение его уровня у ММЛ и ПМ по сравнению с контролем ($p=0,0466$). При этом наиболее высокие значения отмечались в начале исследования в гр.1 и гр.2 (рисунок 1), как свидетельство активации центральных стрессорных структур. Начиная с гр.3 наблюдается его постепенное снижение, что можно объяснить включением механизмов отрицательной обратной связи за счет наличия на нейронах, продуцирующих КТРГ, рецепторов к глюкокортикоидным гормонам (ГКГ) (Evanson N.K. et al., 2010). Это подтверждается проведенным корреляционным анализом, результаты которого позволили установить наличие тесной обратной связи между уровнями КТРГ и ГКГ ($R=-0,43$, $p<0,0001$).

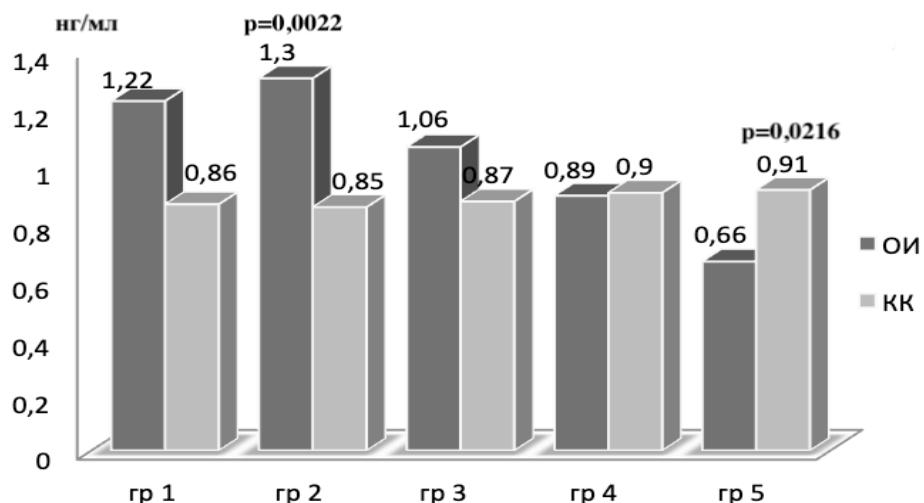


Рисунок 1. – Содержание КТРГ в группах ММЛ и ПМ, и КК

При исследовании уровня АКТГ его значения у ММЛ и ПМ были статистически значимо выше по сравнению с контролем ($p=0,012$). В гр.1 машинистов и помощников содержание АКТГ было статистически значимо выше значений в аналогичной группе контроля (рисунок 2). В гр.2 наблюдали существенное снижение концентрации АКТГ у машинистов и помощников, как свидетельство включения механизмов отрицательной обратной связи, вследствие увеличения продукции ГКГ (Herman J.P. et al., 2012).

В гр.3 ММЛ и ПМ вновь отмечается существенный рост уровней АКТГ, статистически значимо превышающий показатели в группе контроля ($p=0,018$), что можно расценивать как повторную активацию ГГНС на действие ХПСС. Высокие показатели высвобождения АКТГ сохранились до окончания исследования.

Свидетельством активации периферического звена СС является повышение продукции ГКГ надпочечниками (Gong S. et al., 2015). Эволюционно основным ГКГ у человека является кортизол (Кр) (Katsu Y. et al., 2016).

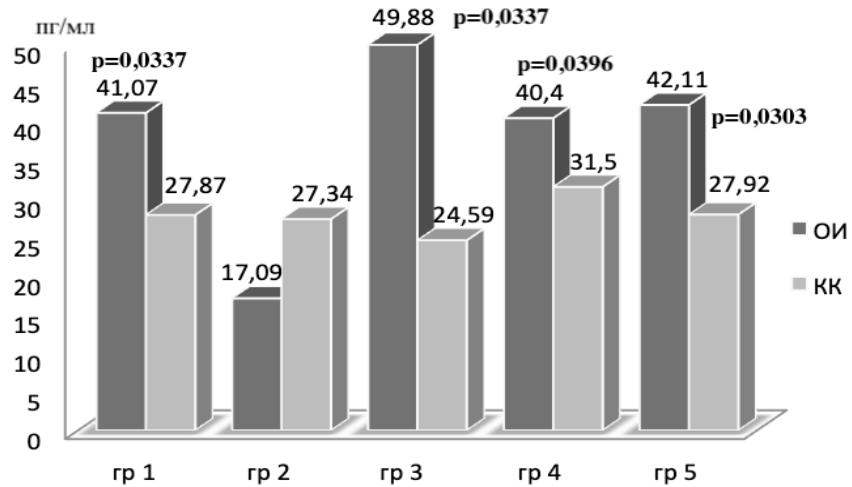


Рисунок 2. – Содержание АКТГ в группах ММЛ и ПМ, и контроле

В исследовании установлено, что содержание Кр у ММЛ и ПМ было статистически значимо выше по сравнению с контролем ($p<0,001$). В гр.1 машинистов и помощников концентрация Кр была статистически значимо выше значений в аналогичной группе контроля (рисунок 3), как признак активации периферического звена СС.

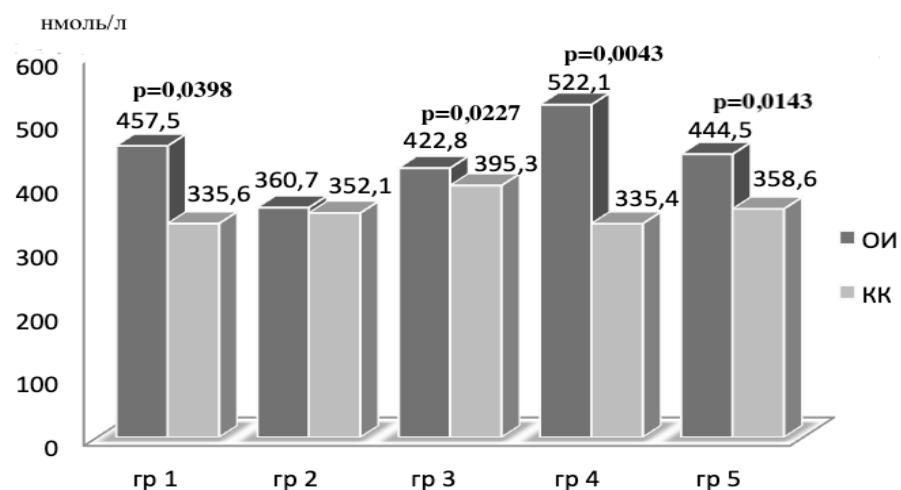


Рисунок 3. – Содержание Кр (А) в группах ММЛ и ПМ, и контроле

В гр.2 наблюдается снижение уровней Кр (на фоне уменьшения секреции АКТГ) до показателей, близких к контрольным, что является результатом включения механизмов отрицательной обратной связи, которые направлены на снижение продукции ГКГ. Продолжающееся действие факторов ХПСС привело к повторной стойкой стимуляции выработки Кр на фоне высоких уровней АКТГ.

САС является важным компонентом, обеспечивающим немедленную реакцию СС, направленную на сохранение гомеостаза (Winklewski P.J. et al., 2017). Норадреналин (НА) синтезируется нейронами Locus coeruleus (LC), важнейшем звене центральной СС.

Содержание норадреналина (НА) у ММЛ и ПМ составило 85,27 пг/мл, что на 32,9% ниже показателей контроля и имело статистически значимый характер ($p < 0,001$). В целом, во всех группах машинистов и помощников значения НА находятся на более низких уровнях, чем в контроле.

Адреналин (А) – нейротрансмиттер, высвобождающийся из мозгового слоя надпочечников в ответ на стресс и опосредует краткосрочные ответные реакции, определяя поведенческие и физиологические изменения, способствующие противостоянию стрессовым стимулам (Wong et al., 2008, 2010).

Концентрация А у машинистов и помощников составила 26,08 пг/мл, что было на 55,9% ниже его содержания в контроле ($p < 0,001$). Анализ уровней А показал, что на протяжении всего периода наблюдения его значения были существенно ниже в сравнении с контролем.

Полученные низкие уровни НА и А являются свидетельством развития адаптационных процессов к действию стрессоров и согласуются с литературными данными о снижении базальной секреции катехоламинов в ответ на действие ХПСС (Uschold-Schmidt N. et al., 2012; Strahler J. Et al., 2013), а также обследованием ММЛ и ПМ вне производственного процесса.

Как известно, стрессовое выделение эндогенного опиоида эндорфина (Эф) ассоциируется с увеличением секреции КТРГ (Charmandarie T.C. et al., 2005) и способно ослаблять стрессовые реакции через ингибирование КТРГ посредством отрицательной обратной связи (Nakagawasaki O. et al., 1999).

Уровень Эф у ММЛ и ПМ составил 4,68 пг/мл и превысил значения в контроле на 15% ($p=0,009$). В гр.1 и гр.2 концентрация Эф была близка к значениям в аналогичных группах контроля ($p=0,562$ и $p=0,418$). В гр.3 секреция Эф уже превышала его продукцию в контроле на 31,9% ($p=0,0262$). В последующие годы действия стрессоров секреция Эф у ММЛ и ПМ была статистически значимо выше по сравнению с контролем.

С нашей точки зрения, рост секреции Эф через 12-15 лет действия ХПСС следует расценивать как механизм повышения стрессоустойчивости к хроническому действию стрессоров и предотвращения развития обусловленных стрессом психоневрологических расстройств (Joshi J.C. et al., 2014).

Полученные данные о продукции гормонов стресса и нейропептидов указывают на этапность реагирования стрессорной системы на действие ХПСС. Начальный период характеризуется активацией ГГНС, ее центрального и периферического отделов. Происходит увеличение секреции нейропептидов: КРГ и АВП, а также АКТГ и ГКГ. Указанный промежуток активации СС длится 5-7 лет.

Вслед за периодом активности СС наступает временной отрезок, длительностью 7-8 лет, характеризующийся сохранением интенсивной продукции КРГ и АВП на фоне падения образования АКТГ и глюкокортикоидов. Сохраняющийся высокий уровень секреции нейропептидов таламуса объясняется, с нашей точки зрения, продолжающейся стимуляцией нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса (ПВЯ), исходящей из лимбических структур вследствие продолжающегося действия стрессоров. Фактическое снижение продукции АКТГ до значений у КК связано, 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, 2011). С другой стороны, за счет включения механизмов отрицательной обратной связи, в результате чего экспрессия минералокортикоидных и глюкокортикоидных рецепторов на поверхности клеток передней доли гипофиза приводит к подавлению продукции АКТГ (Herman J.P., 2013).

По всей вероятности, через 12-15 лет хронического действия стрессоров достигнутый на предыдущем этапе уровень организации гомеостаза оказывается не достаточно готов к продолжающим поступать внешним вызовам. Вновь возрастает продукция АКТГ и Кр, которая сохраняется до окончания исследования. Кроме того, повторному росту продукции АКТГ на фоне снижения секреции нейропептидов ПВЯ таламуса способствует несколько факторов: длительная стимуляция клеток передней доли гипофиза КТРГ сопровождается увеличением количества клеток гипофиза и повышением их чувствительности к стимуляции, и как следствие, – к росту секреции АКТГ (Fuchsl A.M. et al., 2013). Возможной причиной также является снижение экспрессии минералокортикоидных и глюкокортикоидных 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 могут напрямую стимулировать выработку АКТГ передней долей гипофиза (Herman J.P. et al., 2013).

На фоне активности ГГНС наблюдается снижение секреции КТРГ, вероятно,

за счет механизмов отрицательной обратной связи (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 таламуса на повторное действие стрессоров (Goncharova N.D., 2013; Grimm S. et al., 2015).

Известно, что основным эндогенным вазодилататором является оксид азота (NO) (Ghimire K. et al., 2017), вазоконстрикция опосредована эндотелином 1 (ЕТ-1), ангиотензином II (АТII) и др. (Cahill P.A. and Redmond E.M., 2016). Функция эндотелия во многом определяется секрецией NO. Нарушение секреции NO вызывает формирование эндотелиальной дисфункции (ЭД) (Shimokawa H. and Godo S., 2016). Действие факторов сердечно-сосудистого риска, окислительного стресса и системного воспаления ухудшают функцию эндотелия и усугубляют течение ЭД (Park K.H. and Park W.J., 2015).

У ММЛ и ПМ содержание NO_2^- составило 6,73 мкмоль/л, что на 49,2% выше значений в контроле ($p<0,0001$). В гр.1 концентрация NO_2^- на 67% превышает показатели у добровольцев ($p<0,0001$) (рисунок 4).

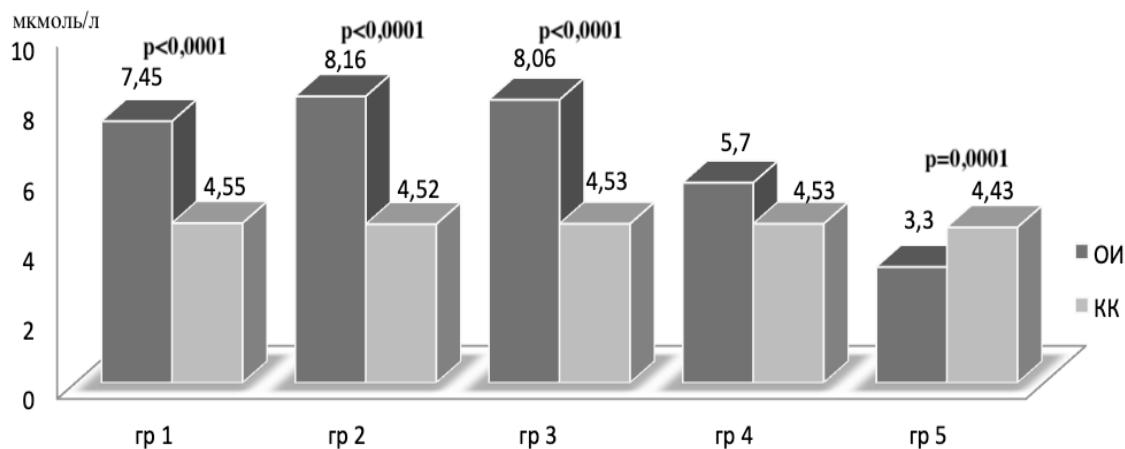


Рисунок 4. – Содержание NO_2^- в группах ММЛ и ПМ, и контроле

По нашему мнению, увеличение секреции NO_2^- связано с прямым сосудосуживающим влиянием глюкокортикоидов (Molnar G.A. et al., 2008), и возможно, с вазоконстрикторным действием катехоламинов (Liu L. et al., 2013). Наше предположение согласуется с результатами экспериментального исследования Bruder-Nascimento T. and Campos D.H. (2015), которые получили увеличение синтеза NO в ответ на действие хронического стресса как адаптивный ответ на формирование артериальной гипертензии (АГ). В гр.2 и гр.3 сохранялись высокие уровни NO_2^- ($p<0,0001$). В гр.4 концентрация NO_2^- снизилась на 41,4% в сравнении с гр.3 ММЛ и ПМ и отличалась от гр.4 контроля на 25,8% ($p=0,269$). В

гр.5 снижение уровней NO^-_2 продолжилось и его содержание стало статистически значимо ниже значений в аналогичной группе контроля ($p=0,0001$).

Возникший дисбаланс функции эндотелия нашел отражение и в характере обмена ET-1 у ММЛ и ПМ. Так, уже в гр.1 и гр.2 (рисунок 5) содержание ET-1 несколько превышает его концентрацию в группах контроля, но не имеет статистической значимости ($p=0,1109$ и $p=0,3488$). На фоне высоких цифр NO^-_2 в гр.3 отмечается существенный рост уровня ET-1: он превысил показатели в гр.2 на 28,5%, а по сравнению с аналогичной группой контроля значения были выше на 33,6% ($p=0,0062$). В гр.4 содержание ET-1 достигло наибольших значений за весь период наблюдения: они были выше показателей в контроле в 3,4 раза ($p=0,0012$).

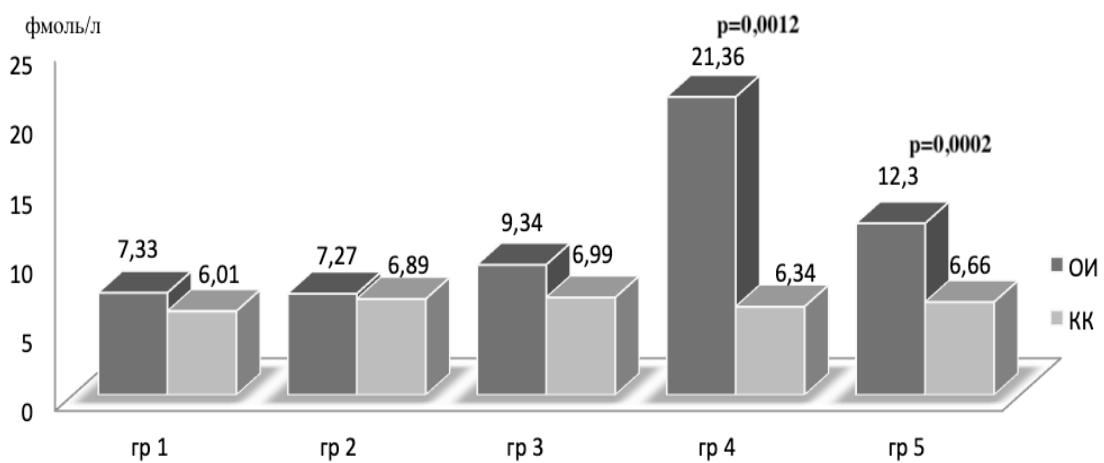


Рисунок 5. – Содержание ET-1 в группах ММЛ и ПМ, и контроле

На этом фоне наблюдали снижение секреции NO^-_2 . Одной из причин снижения является, вероятно, значительной рост продукции ET-1, который блокирует активность eNOS в эндотелиоцитах (Sun X. et al., 2014). В гр.5 сохраняются высокие уровни ET-1, значения которого в 1,9 раза выше показателей в контроле ($p=0,0002$). Следует отметить, что одним из путей стимуляции образования ET-1 служит экспрессия гена Edn1 через воздействие ГКГ на глюкокортикоидные рецепторы почечных каналцев (Stow L.R. et al., 2012).

Ангиотензин II (АТII) является важным эндотелиальным вазорегулятором, но избыточное его образование оказывает негативное влияние на функцию эндотелия, способствуя прогрессированию ЭД (Siedlinski M. et al., 2017).

Общее содержание АТII у ММЛ и ПМ составило 17,10 пг/мл, что на 24% выше показателей контроля ($p=0,1022$). Статистически значимый рост АТII наблюдали в гр.4 ($p=0,0365$), который продолжился в гр.5 ММЛ и ПМ ($p<0,0001$) (рисунок 6). Рост продукции АТII совпал по времени с падением уровней NO, что,

с нашей точки зрения, связано со способностью АТII посредством ингибиования асимметричного диметиларгинина снижать экспрессию eNOS и приводить к снижению секреции NO (Wang H. et al., 2016).

Как известно, важная роль в повреждении эндотелия принадлежит воспалению (Idris-Khodja N. et al., 2017). Многочисленные исследования свидетельствуют, что системное воспаление сопровождает действие факторов ХПСС (Yun-Zi Liu et al., 2017). В нашем исследовании установлено, что содержание hsCRB у машинистов и помощников составило 0,78 мг/л, что было на 32,2% выше значений в контроле ($p<0,0001$). Анализ корреляционных зависимостей позволил установить тесную прямую связь между активностью воспаления и длительностью пребывания ММЛ и ПМ в условиях действия ХПСС ($R=0,51$, $p<0,0001$).

Повышение уровней hsCRB, как признак сосудистого воспаления (Pan H.C. et al., 2015), наблюдали уже в гр.1 машинистов и помощников. Однако, статистическую значимость указанное повышение достигло, начиная с гр.2 ($p=0,0177$). В дальнейшем сохранилась тенденция к усилению воспалительных проявлений (рисунок 6).

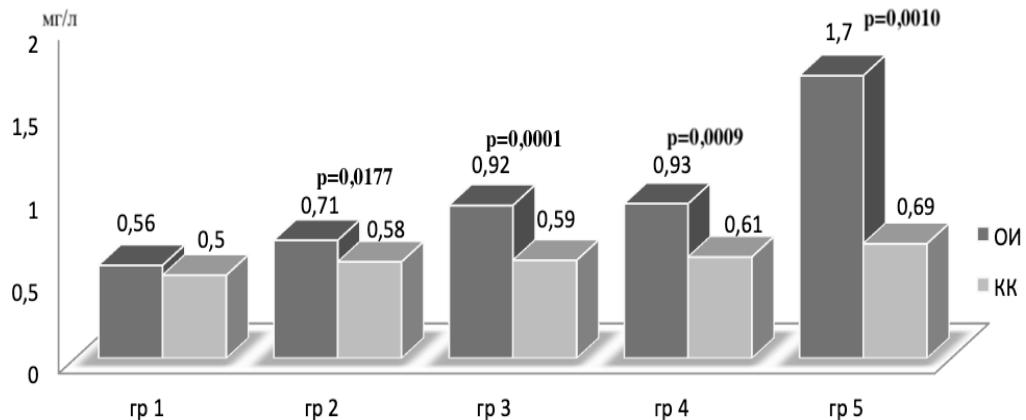


Рисунок 6. – Содержание hsCRB в группах ММЛ и ПМ, и контроле

Наибольшие значения hsCRB зафиксировали в гр.5, которые на 52,5% были выше значений в аналогичной группе контроля ($p=0,001$).

Возможно, существенный рост hsCRB в гр.5 связан с высоким содержанием АТII, который в эксперименте (Marchesi C. et al., 2013) вызывал экспрессию корецепторной цепи Т3-клеток CD3 и уменьшал содержание адипонектина в периваскулярной жировой ткани мышей, тем самым индуцируя воспаление. Не исключена в этом и роль ET-1, способного за счет активации макроцитов/макрофагов усиливать воспаление в сосудистой стенке (Javeshghani D. et al., 2013).

Полученный в результате проведенного исследования материал позволяет, опираясь на имеющиеся в литературе сведения, сформулировать основные патофизиологические механизмы формирования ЭД при действии ХПСС (рисунок 7).

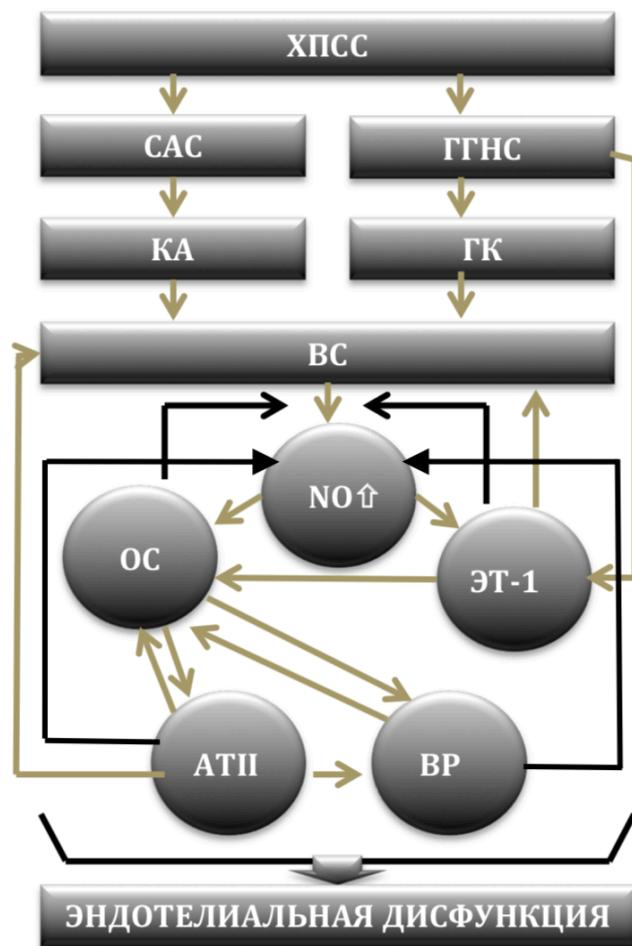


Рисунок 7. – Схема патогенеза эндотелиальной дисфункции при действии ХПСС

Примечание: ГГН – гипоталмо-гипофизарно-надпочечниковая ось; КА - катехоламины; ГКГ – глюкокортикоидные гормоны; ОС – окислительный стресс; НО – оксид азота; ЕТ-1 – эндотелин 1; ВР – воспалительные реакции; АТII – ангиотензин 2. Светлые стрелки – стимулирующее влияние; черные – угнетающее действие

Мы считаем, что в первые годы действия стрессоров запуск процессов ЭД связан с повышением тонуса сосудов вследствие длительной избыточной продукции глюкокортикоидных гормонов, которые посредством прямого влияния на киназо-зависимые рецепторы сигнализации гладкомышечных волокон сосудов, вызывают их сокращение (Molnar G.A. et al., 2008). Кроме того, ГКГ через негеномные механизмы стимулируют НА-индуцированное фосфорилирование в гладкомышечных волокнах сосудов с последующим их сокращением (Zhang T. et al., 2013). Нельзя исключить роль катехоламинов в развитии вазоконстрикции посред-

ством активации собственных альфа и бета-рецепторов сосудов (Veyama T. et al., 2003).

По всей видимости, возникающая вазоконстрикция активирует расположенные на поверхности эндотелиальных клеток ацетилхолиновые и брадикиниевые рецепторы, усиливая экспрессию эндотелиальной eNOS и повышая выработку NO для противодействия вазоконстрикции (Jun Tao et al., 2006; Bruder-Nasscimento T. et al., 2015), что мы наблюдали в нашем исследовании.

Интенсивная секреция NO, согласно экспериментальным исследованиям, сопровождается образованием пероксинитрита, относящегося к семейству активных форм кислорода (ROS), и способствует запуску процессов окислительного стресса (ОС) (Forstermann U. et al., 2011). Этому содействует и суперэкспрессия ET-1, который через активацию оксидазы NADPH может стимулировать производство ROS, усиливая ОС (Barhoumi T. et al., 2014).

Активация ОС, согласно полученным нами данных (Луцкий И.С. и соавт., 2017), протекает на фоне формирующейся недостаточности антиоксидантных систем, что способствует запуску воспалительных процессов в сосудистой стенке (Kuo L. et al., 2013). Системное воспаление (hsCRP, ФНО- α) посредством воздействия на оксидазу NADPH полиморфноядерных лимфоцитов также способно стимулировать синтез ROS и поддерживать ОС, истощая запасы антиоксидантных систем (Zhao X.Q. et al., 2011).

Одним из факторов, приведших к снижению секреции NO в нашем исследовании, может выступать системное воспаление, которое через стимуляцию синтеза индуциабельной NOS вызывает активацию асимметричного диметиларгинина (ADMA), что приводит к ингибированию активности eNOS и уменьшению образования NO (Sankaralingam S. et al., 2010). Снижению биодоступности NO способствует и ET-1, который через процессы фосфорилирования влияет на перераспределение eNOS из плазматических мембран в митохондрии (Sun X. et al., 2014). Снижение содержания NO в проведенном исследовании совпадало со временем наибольшего роста значений ET-1.

Длительное действие ХПСС сопровождается усилением синтеза АТII, который через стимуляцию сосудистой NADPH оксидазы индуцирует продукцию ROS (Montezano A. et al., 2014), активирует клеточную иммунную систему (преимущественно, Т-лимфоциты, производящие провоспалительные цитокины) и связанные с ней воспалительные реакции (Kasal D.A. et al., 2012). Кроме того, АТII вызывает экспрессию асимметричного диметиларгинина, блокируя актив-

ность eNOS, в еще большей степени снижая секрецию NO (Wang H. et al., 2016). На поздних стадиях действия ХПСС чрезмерная продукция ЕТ-1 и АТII способствует стойкому повышению сосудистого тонуса и формированию АГ на фоне снижения вазодилататорного действия NO.

АГ является установленным фактором риска ССЗ. Установлено, что действие стресса приводит к формированию АГ (Murray E., 2016). Принято считать, что стресс способствует развитию АГ 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 стрессе (Ayada C. et al., 2015).

При исследовании систолического АД (САД) у ММЛ и ПМ оно на 13,4% было выше показателей контроля ($p<0,0001$). Уже с начала исследования и до его завершения САД в группах у ММЛ и ПМ было статистически значимо выше показателей в контрольных группах. Анализ корреляционных зависимостей позволил установить тесную прямую связь между цифрами САД и длительностью действия ХПСС ($R=0,62$, $p<0,0001$), что свидетельствует об участии факторов хронического стресса в формировании АГ.

При оценке значений диастолического АД (ДАД) оно также было статистически значимо выше у ММЛ и ПМ ($p<0,0001$) и имело прямую тесную корреляцию с длительностью пребывания ММЛ и ПМ в условиях действия ХПСС ($R=0,61$, $p<0,0001$). Максимальный рост значений ДАД у ММЛ и ПМ пришелся на гр.4 и гр.5, в которых наблюдали наиболее высокое содержание ЕТ-1 и АТII на фоне снижения уровней NO.

Полученные нами результаты позволяют с уверенностью утверждать, что влияние факторов ХПСС приводит к формированию АГ, что согласуется с имеющимися в литературе данными, которые связывают развитие АГ с действием хронического психологического производственного стресса (Rosengren A. et al., 2004 и Chandola T. et al., 2006). Решающая роль в развитии и прогрессировании АГ при действии ХПСС принадлежит, на ранних стадиях действия стрессоров, активации ГГНС и САС, в более поздний период важное значение в прогрессировании АГ приобретает ЭД, формирование которой происходит под воздействием факторов хронического стресса.

При изучение параметров линейной скорости кровотока (ЛСК) по внутренней сонной артерии (ВСА) ее значения были статистически значимо ниже у ММЛ и ПМ. Так, максимальная sistолическая (V_s) ЛСК у ММЛ и ПМ была меньше

значений в контроле на 15,6%, диастолическая (V_d) ЛСК на 14,8% в сравнении с контролем ($p=0,003$ и $p<0,0001$ соответственно). С учетом возрастного снижения ЛСК по ВСА (Wu C. et al., 2016) оценили разницу в параметрах кровотока в начале исследования и по его окончанию. За период наблюдения V_s у ММЛ и ПМ снизилась на 61,9% в сравнении с 5,2% в контроле ($p<0,0001$ и $p=0,003$), V_d уменьшилась на 94,4% у ММЛ и ПМ против 12,1% в контроле ($p<0,0001$ и $p=0,0615$).

При анализе значений индексов пульсации Гослинга (IP) и резистентности Пурсело (IR), рассчитанных для оценки функционального состояния ВСА, наблюдали их статистически значимый рост у ММЛ и ПМ за счет, с нашей точки зрения, повышения тонуса сосудов, что подтверждается увеличением секреции эндотелиальных вазоконстрикторов. В контроле наблюдали возрастное снижение IP и IR (Nichols W.W. and Epstein B.J., 2009).

При исследовании ЛСК по среднемозговой артерии (СМА) ее значения были ниже у ММЛ и ПМ (рисунок 8). Так V_s по СМА у ММЛ и ПМ была ниже значений в контроле на 5,9% ($p=0,0504$), V_d отличалась от контроля на 17,3% ($p<0,0001$).

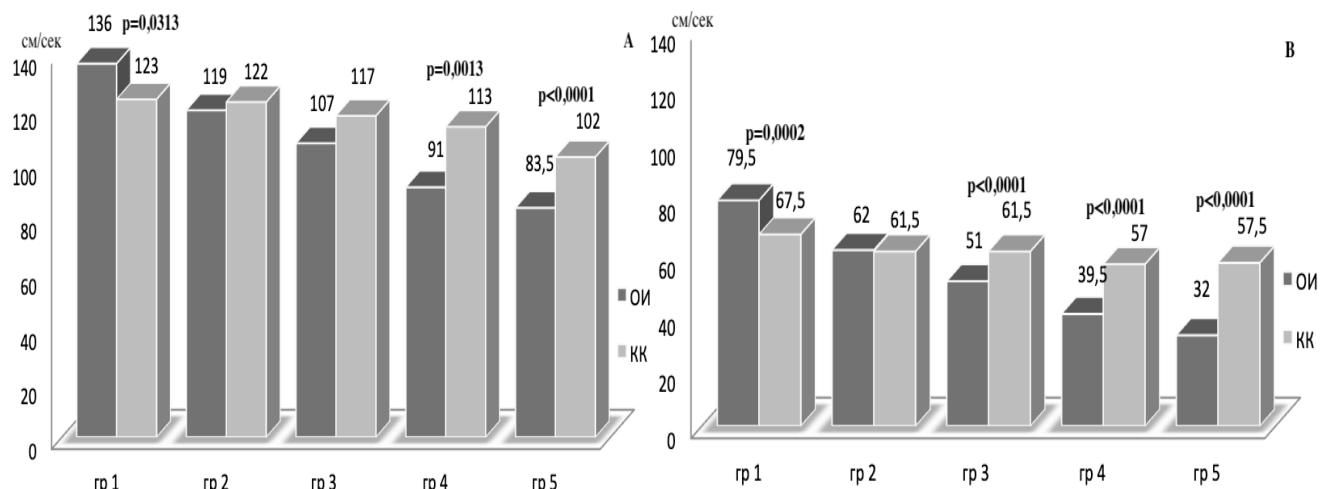


Рисунок 8. – Показатели ЛСК по СМА в систолу (А) и диастолу (В) в группах ММЛ и ПМ, и контроле

Столь несущественный разрыв в значениях ЛСК для СМА между ММЛ и ПМ, и контролем объясняется тем, что в гр.1 ММЛ и ПМ ЛСК была статистически значимо выше значений в контроле. В этой связи наиболее показательным является степень снижения ЛСК за период проведения исследования. Так V_s у ММЛ и ПМ снизилась на 62,9% по сравнению с 20,6% в контроле ($p<0,0001$ и $p=0,0002$). Заметным было снижение V_d – разница между гр.1 и гр.5 составила 2,48 раза, в то время как в контроле падение ЛСК, связанное с возрастом, соста-

вило 17,4% ($p<0,0001$ и $p=0,014$).

Анализ изменений IP и IR для СМА показал, 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 ММЛ и ПМ вырос на 38,6%, а IP увеличился на 75%, 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), с уверенностью можно связать с повышением тонуса сосудов вследствие действия высоких уровней сосудосуживающих пептидов на фоне снижения биодоступности оксида азота.

При анализе уровня общего холестерина (ОХ) крови его значения были на 10,6% выше содержания в контроле ($p=0,0002$), и было связано с содержанием фракции холестерин липопротеидов низкой плотности (ХЛНП), уровни которого были выше значений у КК на 22,6% ($p=0,0011$). Существенных различий в показателях холестерин липопротеидов высокой плотности (ХЛВП) у ММЛ и ПМ в сравнении с КК в исследовании не получено ($p=0,0724$).

За период наблюдения отметили постепенный рост значений ОХ и ХЛНП у ММЛ и ПМ. Содержание ОХ выросло на 87,5%, в контроле увеличение составило 13,9% ($p<0,0001$ и $p=0,156$). Более существенно изменилась концентрация ХЛНП: разница между гр.1 и гр.5 составила 2,5 раза ($p<0,0001$), в контроле зафиксировали рост на 22,5% ($p=0,0673$). Полученные результаты согласуются с литературными данными, согласно которым увеличение содержания ХЛНП при стрессе может быть связано с избыточной продукцией ГКГ, которые оказывают активирующее влияние на липопротеинлипазы, что сопровождается усилением процессов липолиза в жировой ткани (Arnaldi G. et al., 2010; Konstandi M. et al., 2013). Кроме того, высокие уровни ГКГ замедляют метаболизм ХЛНП за счет снижения темпов деградации аполипопротеина В (Macfarlane D.P. et al., 2008).

Ремоделирование сосудов и сердца представляет собой компенсаторную реакцию на изменения центральной гемодинамики, нарушение секреторной функции эндотелия (Гончар А.В. и соавт., 2013).

Изучение размеров КИМ ОСА не выявило статистически значимой разницы в средних значениях между ММЛ и ПМ, и контролем ($p=0,2695$). Более информативным является отслеживание динамики изменения размеров КИМ ОСА (рисунок 9). За период исследования КИМ ОСА у ММЛ и ПМ увеличилось на 60,8%, в

контроле прирост составил 27,9%. В группах КК увеличение КИМ ОСА происходит после 40-летнего возраста, что согласуется с литературными данными об увеличении размеров КИМ ОСА в старших возрастных группах (Loizou C.P. et al., 2011). У ММЛ и ПМ статистически значимое изменение КИМ ОСА наблюдали уже между гр.1 и гр.2 ($p=0,0184$).

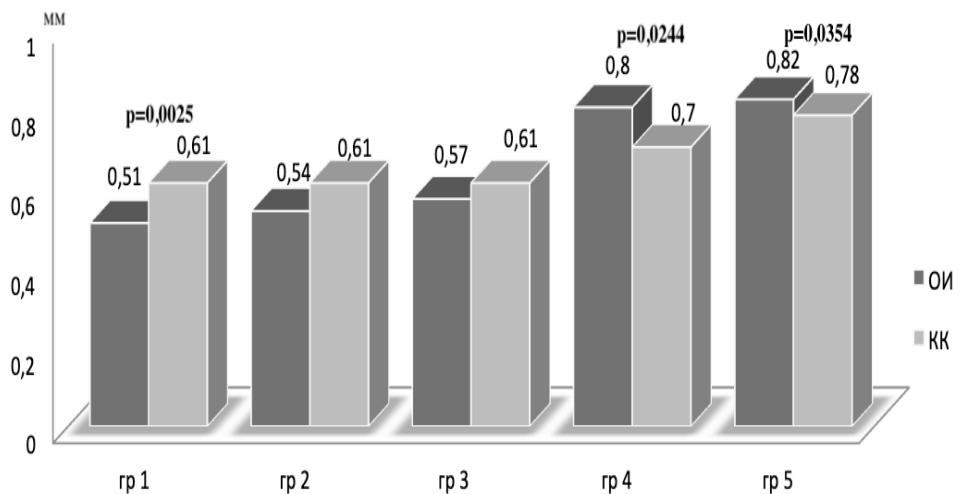


Рисунок 9. – Размеры КИМ ОСА в группах ММЛ и ПМ, и контроле

Максимальные динамику в увеличении размеров комплекса зафиксировали между гр.3 и гр.4, что совпало с наибольшими значениями ЕТ-1 и АТП на фоне снижения биодоступности NO. Корреляционный анализ выявил умеренную прямую связь между размерами КИМ ОСА и продукцией ЕТ-1 и АТП ($R=0,37$, $p<0,0001$; $R=0,35$, $p<0,0001$) и отрицательную связь с содержанием NO ($R=-0,57$, $p<0,0001$), что отражает зависимость ремоделирования ОСА от интенсивности процессов ЭД в условиях действия ХПСС. Увеличение параметров КИМ ОСА, как признак раннего атеросклероза (Polak J.F. and O'Leary D.H., 2016), согласуется с результатами корреляционного анализа, который указывает на достаточно тесную связь размеров КИМ с концентрацией холестерина ($R=0,47$, $p<0,0001$) у ММЛ и ПМ.

Установлено, что объективным свидетельством ремоделирования сердца является гипертрофия миокарда. Основные эхокардиографические показателями ремоделирования: толщина МЖП и ЗСЛЖ, ММЛЖ, и индексированные показатели ИММЛЖ и ОТСЛЖ (Нечесова Т.А. и др., 2008).

Анализ ММЛЖ установил статистически значимое ее повышение у ММЛ и ПМ по сравнению с контрольной группой ($p<0,0001$). Свидетельством влияния на эти процессы ХПСС является увеличение ММЛЖ у ММЛ и ПМ за период наблюдения на 20,6%, в то время как в контроле рост составил 5,9% ($p<0,0001$ и

$p=0,6149$), что подтверждается проведенным корреляционным анализом ($R=0,34$, $p<0,0001$). ИММЛЖ выше 224 гр., как фактор риска ССЗ (Roberto M. Lang et al., 2006), выявили у 42 ММЛ и ПМ, и только у 4 обследованных из группы контроля ($\chi^2=15,43$; $p=0,0001$).

При изучении ИММЛЖ он был статистически значимо больше у ММЛ и ПМ в сравнении с контролем ($p<0,0001$). За время исследования ИММЛЖ увеличился у ММЛ и ПМ на 12,9% ($p=0,0019$), в контроле рост составил 6% ($p=0,0903$). Гипертрофия ЛЖ, как признак бессимптомного поражения органов мишеней (ИММЛЖ ≥ 115 гр/м² (2013 ESH/ESC guidelines)), обнаружена у 25 ММЛ и ПМ, и у 1 обследованного в контроле ($\chi^2=12,4$, $p=0,0004$). Ассоциация между ИММЛЖ ≥ 115 гр/м² и АГ имела место в 83,3% случаев у машинистов и помощников, и отсутствовала в контроле.

При анализе индекса ОТСЛЖ он был статистически значимо выше у ММЛ и ПМ в сравнении с контролем ($p=0,0002$). За время наблюдения индекс вырос у машинистов и помощников на 12,9%, в контроле увеличение составило 6% ($p<0,0001$ и $p=0,0764$). Индекс ОТСЛЖ, превышающий значения 0,42, выявлен у 53 ММЛ и ПМ, и у 8 добровольцев ($\chi^2=14,22$; $p=0,0002$). Концентрическая гипертрофия миокарда (ОТСЛЖ $> 0,42$, ИММЛЖ > 115 гр/см²) имела место у 13 машинистов и помощников и отсутствовала в контроле ($\chi^2=7,89$, $p=0,0050$), эксцентрическая гипертрофия (ОТСЛЖ $\leq 0,42$, ИММЛЖ > 115 гр/см²) – у 12 машинистов и помощников и у 1 добровольца ($\chi^2=5,03$, $p=0,0249$). Концентрическое ремоделирование (ОТСЛЖ $> 0,42$, ИММЛЖ ≤ 115 гр/см²) наблюдали у 40 ММЛ и ПМ и 8 обследованных в контроле ($\chi^2=8,45$; $p=0,0036$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что ХПСС способствует развитию ремоделирования сосудов и сердца. Указанные процессы протекают параллельно и коррелируют с длительностью пребывания в условиях стресса, степенью АГ. Различные формы ремоделирования сердца свидетельствуют о его разнообразных патофизиологических механизмах.

Натрийуретические пептиды, являясь антагонистами ренин-ангиотензиновой системы (Манасова З.Ш. и др., 2017), играют важную роль в поддержании электролитного баланса, сосудистого тонуса и сердечной целостности (Matsuo A. et al., 2018). Их усиленная секреция - результат повышенной нагрузки на миокард и предшествует процессам ремоделирования.

При анализе содержания предсердного натрийуретического пептида (ANP) его уровни у ММЛ и ПМ были статистически значимо выше в сравнении с контролем ($p<0,0001$). Статистически значимый рост ANP у ММЛ и ПМ наблюдали, начиная с гр.2 и до окончания исследования.

Изучение секреции мозгового натрийуретического пептида (BNP) показало, что она была выше у ММЛ и ПМ в сравнении с контролем ($p<0,0001$). Высокие значения BNP наблюдали у ММЛ и ПМ с начала исследования, статистически значимый характер разница приобрела, начиная с гр.2.

Полученные результаты позволяют утверждать, что пребывание в условиях действия факторов ХПСС инициирует развитие ремоделирования сосудов и сердца. Мы считаем, что решающую роль в изменение КИМ ОСА вносит наряду с АГ, эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствуют существенное увеличение размеров КИМ ОСА в период наибольшей выраженности ЭД. В ремоделировании миокарда, с нашей точки зрения, ведущее значение имеет АГ, в пользу чего свидетельствует быстрая динамика изменений показателей Эхо-КГ в первые годы действия стрессоров на фоне интенсивной секреции натрийуретических пептидов.

В исследовании проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов кандидатных генов у машинистов и помощников с АГ и без АГ. Распределение аллелей и генотипов генов eNOS (полиморфизма T786C), ACE, AGT (полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr) соответствовало теоретически ожидаемому распределению Харди-Вайнберга (таблица 2).

Обследованы 61 ММЛ и ПМ с АГ и 50 машинистов и помощников без АГ в качестве контроля. Распределение частот аллелей и генотипов кандидатных генов в зависимости от наличия или отсутствия АГ было различным.

Изучение полиморфизма T786C гена eNOS показало, что у ММЛ и ПМ с АГ в 6,7 раза выше частота встречаемости генотипа С/С в сравнении с машинистами и помощниками без АГ ($p<0,0001$, OR=7,642). Соответственно, у них в 2,5 раза чаще обнаруживалась аллель С в сравнении с контролем ($p<0,0001$, OR=3,408). Исследование полиморфизма I/D гена ACE обнаружило, что наиболее распространенным генотипом в группе машинистов и помощников с АГ был генотип D/D ($p<0,0001$, OR=5,444). Из аллелей у ММЛ и ПМ с АГ преобладал делеционный вариант D ($p<0,0001$, OR=3,547).

При анализе полиморфизма Thr174Met гена AGT наиболее распространенным генотипом в обеих группах 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).

Таблица 2. – Распределение частот аллелей и генотипов у ММЛ и ПМ с АГ и без АГ

Ген	Генотип	Ал- лель	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	0,00	18,61	0,0001
	T/C		31	23	0,508	0,460	0,13		
	C/C		20	3	0,328	0,060	0,00		
	T		51	71	0,418	0,710	0,00	18,92	0,0000
	C		71	29	0,582	0,290	0,00		
ACE	I/I		6	12	0,100	0,240	0,30	11,61	0,0031
	I/D		12	23	0,200	0,460	0,00		
	D/D		42	15	0,700	0,300	0,00		
	I		24	47	0,200	0,470	0,0	11,53	0,0006
	D		96	53	0,800	0,530	0,00		
Thr174 Met	Thr/Thr		43	35	0,705	0,700	0,17	0,02	1,0336
	Thr/Met		17	14	0,279	0,280	0,17		
	Met/Met		1	1	0,016	0,020	0,00		
	Thr		103	84	0,844	0,840	0,00	0,01	0,4400
	Met		19	16	0,156	0,160	0,00		
Met235 Thr	Met/Met		12	38	0,197	0,760	0,00	35,22	0,0000
	Thr/Met		33	8	0,541	0,160	0,00		
	Thr/Thr		16	4	0,262	0,080	0,00		
	Met		57	84	0,467	0,840	0,00	32,96	0,0000
	Thr		65	16	0,533	0,160	0,00		

Частота генотипа Met/Met полиморфизма Thr235Met гена AGT в группе ММЛ и ПМ с АГ составила 20% против 76% в контроле (p<0,0001, OR=0,105). Гетерозиготный вариант Met/Thr выявлен у 54,1% ММЛ и ПМ с АГ, в контроле – у 16,0% (p<0,0001, OR=3,03). Гомозиготный вариант Thr/Thr у ММЛ с АГ встречался с частотой 26,7%, у КК он выявлен в 8% случаев (p<0,0001, OR=17,42). Также имелись статистически значимые различия в распределении частот для ал-

лелей 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).

При анализе полиморфизма I/D гена ACE у ММЛ и ПМ с АГ наиболее высокие значения САД и ДАД наблюдали у гомозигот по аллелю D в отличии от гомозигот по аллелю I, при котором зафиксировали самые низкие значения АД ($p=0,0052$ и $p=0,0101$).

Анализ связи полиморфизма Thr174Met гена AGT с показателями суточного мониторирования АД не выявил статистически значимой связи показателей САД и ДАД с различными генотипами гена.

Проведенный анализ связи полиморфизма Thr235Met гена AGT с показателями суточного мониторирования АД продемонстрировал более высокие цифры САД у ММЛ и ПМ с АД, гомозиготных по аллелю Thr, ниже цифры АД были 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.

Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что у носителей полиморфизмов 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.

У ММЛ и ПМ с АГ, носителей генотипа C/C гена eNOS секреция NO была статистически значимо ниже значений у ММЛ и ПМ с гомозиготой по аллелю T ($p<0,0001$). В тоже время, у гомозигот по аллелю T было статистически значимо снижено образование ET-1 в сравнении с гомозиготой по аллею C ($p=0,0009$). Экспрессия генотипа C/C при действии факторов ХПСС связана с более низкой секрецией NO, что способствует формированию ЭД.

Оценивая ремоделирование ОСА установили, что максимальная выраженность изменений ОСА имела место у носителей генотипов, при которых наблюдали наибольшую степенью ремоделирования миокарда. Так, у ММЛ и ПМ с АГ, гомозиготных по аллелю C полиморфизма T786C гена eNOS, была наибольшей толщина КИМ ОСА (0,87 мм) в сравнениями с носителями гомозиготного гена по аллелю T (0,62 мм, $p=0,0002$). 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 ста-

тистически 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.

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 АД и секрецию эндотелиальных вазорегуляторов.

По результатам 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 ССЗ 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), ожирения ($ИМТ\geq30$ кг/м 2), признаков абдоминального ожирения (окружность талии ≥102 см). Из бессимптомного поражения органов-мишеней оценивали эхокардиологические признаки ГЛЖ ($ИММЛЖ\geq115$ г/м 2), КИМ ОСА ($>0,9$ мм) или наличие атеросклеротических бляшек.

Оценка риска развития АГ показала, что в контроле он составляет 2% ($p=0,05$). У ММЛ и ПМ риск существенно выше и равен 42,9% ($p=0,005$). Расчет изменения риска указывает на статистически значимое ($p<0,001$) повышение на 40,9% риска развития АГ в группах ММЛ и ПМ в сравнении с КК. Расчет изменения риска свидетельствует о повышение в 21,4 раза риска возникновения АГ у ММЛ и ПМ в сравнении с контролем ($p<0,001$).

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 из контроля не было ($\chi^2=21,65$, $p<0,001$), очень высокий риск выявлен у 1,4% ММЛ и ПМ.

Полученные результаты позволяют утверждать, что действие факторов ХПСС выступает в качестве триггера формирования и активации факторов риска ССЗ 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 уровня 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. Инициируется 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 ТС и СС гена eNOS, генотипов Thr235Thr и Thr235Met гена AGT, генотипов DD и ID гена ACE в условиях действия ХПСС, ассоциируется со снижением секреции эндотелиального вазодилататора 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 значимо 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 значи-

мая большая частота встречаемости бессимптомного поражения магистральных артерий головы у машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов с наличием дислипидемии.

9. Негативное действие факторов хронического производственного психо-социального 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 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Действие факторов ХППС приводит к стойкому повышению в крови гормонов стресса, что сопровождается развитием вазоконстрикции и провоцирует развитие процессов эндотелиальной дисфункции, формированию АГ. Следствием является ремоделирование сосудов и сердца со снижением параметров мозгового кровотока. ХПСС способствует экспрессии генов, оказывающих влияние на патофизиологические механизмы развития АГ. ХПСС выступает в качестве триггера возникновения и активации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

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 симпатоадреналовой 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. Риском 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 Т/C и С/C полиморфизма Т786С 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 уточнении роли процессов оксидативного стресса в развитии ЭД при действии ХПСС, более детальное исследование роли сосудистого воспаления с исследованием продукции провоспатительных и противовоспалительных цитокинов. Представляет интерес изучение структурных изменений вещества мозга, в частности, формирование «немых» повреждений мозга и их влияние на когнитивные функции. Разработка способов коррекции артериальной гипертензии в зависимости от длительности пребывания в условиях хронического действия стрессоров. Перспективным является исследование возможностей коррекции нарушенной функции эндотелия. Дальнейшее изучение влияния хронического психосоциального стресса на экспрессию известных полиморфизмов генов, оказывающих влияние на патогенетические механизмы формирования сердечно-сосудистых заболеваний.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Луцкий, И.С. Состояние цереброваскулярной гемодинамики у лиц с высокой психоэмоциональной нагрузкой на производстве / И.С. Луцкий, С.К. Евтушенко, Е.В. Бачурина // Украинский вестник психоневрологии. - 2007. - Т. 15, вып. 1(50) (приложение к журналу). - С.78-79.

2. Луцкий, И.С. Значение холтеровского мониторирования ЭКГ в оценке нарушений сердечного ритма, проводимости, процессов реполяризации у машинистов магистральных локомотивов, работающих в условиях хронического стресса / И.С. Луцкий, Н.Я. Деревянко, Л.В. Лютикова // Тр. I Национального конгресса «Кардионеврология». - М., 2008. - С. 287.

3. Луцкий, И.С. Состояние комплекса интима-медиа у машинистов магистральных локомотивов, работающих в условиях избыточного психоэмоционального напряжения / И.С. Луцкий, Е.В. Бачурина, Л.В. Лютикова // Тр. I Национального конгресса «Кардионеврология». - М., 2008. – С. 287.
4. Луцкий, И.С., Влияние длительного производственного стресса, обусловленного профессией, на формирование артериальной гипертензии и частоту возникновений нарушений ритма сердца / И.С. Луцкий, Н.Я. Деревянко, О.С. Грицкевич // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2009. – Т. 13, N 1. – С. 163-164.
5. Луцкий, И.С. Динамика изменения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий под влиянием психоэмоционального стресса, обусловленного профессией / И.С. Луцкий // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2009. – т.13, № 1. – с. 108-111.
6. Луцкий, И.С. Влияние длительного производственного стресса на формирование артериальной гипертензии и частоту возникновения нарушений ритма сердца у машинистов магистральных локомотивов / И.С. Луцкий, Н.Я. Деревянко, О.С. Грицкевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. Т. 8, N 6S. – С. 217.
7. Луцкий, И.С. Разнометаллические многоигольчайные аппликаторы в реабилитации машинистов локомотивов с шейными мышечно-тоническими синдромами / И.С. Луцкий, Н.Г. Ляпко, С.К. Евтушенко, Я.А. Гончарова, Л.В. Лютикова // Международный журнал по иммунореабилитации (Тезисы XIV Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Тель-Авив, Израиль, 2009). – 2009. – Т. 11, N 17 – С. 104.
8. Луцкий, И.С. Влияние производственного напряжения на мозговую гемодинамику и состояние комплекса интима-медиа у машинистов локомотивов / И.С. Луцкий, С.К. Евтушенко, Е.В. Бачурина Л.В. [и др.] // Современные технологии в медицине труда. – Донецк, 2009. – С. 138-139.
9. Луцкий, И.С. Динамика изменения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий под влиянием психоэмоционального стресса, обусловленного профессией / И.С. Луцкий // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2009. – т.13, № 1. – С. 108-111.
10. Луцкий, И.С. Умеренные когнитивные нарушения сосудистого генеза – клинико-инструментальная диагностика / С.К. Евтушенко, И.С. Луцкий, Т.М. Морозова [и др.] // Методические указания. – Киев, 2010. – 28 с.

11. Луцкий, И.С. К вопросу о реабилитации и профилактике миотонических синдромов вследствие производственного стресса у машинистов локомотивов и их помощников / И.С. Луцкий, Н.Г. Ляпко, Т.В. Джужа // Зборник науч. трудов сотрудников НМАПО им. П.Л.Шупика. – 2010. – Вып. 19, книга 2. – С. 500–507.
12. Луцкий, И.С. Влияние длительного производственного напряжения на состояние стрессорных систем и когнитивные функции у машинистов магистральных локомотивов / И.С. Луцкий, С.К. Евтушенко, Е.И. Луцкий [и др.] // Ukrainianский вестник психоневрологии. – 2010. – Т.18, вып. 3(64). – С. 89.
13. Луцкий, И.С. Состояние стресс-реализующих систем и эндотелиальная дисфункция при воздействии длительного производственного напряжения / И.С. Луцкий, С.К. Евтушенко // Український медичний альманах. – 2010. - Т.13, №2 (додаток). – С. 72–74.
14. Луцкий, И.С. Оценка когнитивных функций у машинистов магистральных локомотивов в условиях действия длительного производственного напряжения / И.С. Луцкий, С.К. Евтушенко, Т.М. Морозова [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2011. - Т. 15, N 1. – С. 77-81.
15. Луцкий, И.С. Особенности функционирования стрессорных систем в условиях действия длительного стресса / И.С. Луцкий // Зборник научных трудов сотрудников НМАПО им. П.Л.Шупика. – 2011. – Вып. 20, книга 2. – С. 305-311.
16. Луцкий, И.С. Эндотелиальная дисфункция и состояние комплекса интима-медиа в условиях воздействия длительного производственного напряжения / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, Е.И. Луцкий [и др.] // Сб. материалов науч.-практ. конф. с международным участием “Здоров’я працюючих” (под редакц. В.В. Мухина). – Донецк, 2011. – С. 131-135.
17. Луцкий, И.С. Роль гипоталамо-гипофизарных структур в формировании артериальной гипертензии в условиях воздействия длительного стресса / И.С. Луцкий // Український медичний альманах. – 2011. – N 4. – С. 55–57.
18. Луцкий, И.С. Цереброваскулярный кровоток и хронический производственный стресс / И.С. Луцкий, С.К. Евтушенко // Актуальные вопросы неврологии, психиатрии и наркологии (Мат. науч. симпозиума и пленума науч.-практического общества неврологов, психиатров и наркологов Украины, г. Киев, 2-3 декабря 2009 г.) – С. 62.
19. Луцкий, И.С. Механизмы формирования артериальной гипертензии в условиях воздействия хронического стресса / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, Е.И.

Луцкий // Матер. II Международной научно - практ. конф. «Сердце и мозг». - Севастополь, 2012. – С. 53-56.

20. Луцкий, И.С. Механизмы повреждения сосудистой стенки при воздействии хронического стресса / И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий, Л.В. Лютикова // Український вісник психоневрології. – 2012. - Т. 20, вып. 3(72). – С. 114.

21. Луцкий, И.С. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в формировании артериальной гипертензии у машинистов магистральных локомотивов / И.С. Луцкий, С.В. Зяблицев, П.А. Чернобровцев // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2012. – Т. 28, N 2. – С. 80-84.

22. Луцкий, И.С. Состояние нейро-гуморальных регуляторных систем у машинистов магистральных локомотивов / И.С. Луцкий, С.В. Зяблицев, П.А. Чернобровцев // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, N 3, Ч.2 (59). – С. 166-169.

23. Луцкий, И.С. Влияние хронического стресса на формирование патологии системы кровообращения / И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий, Л.В. Лютикова // Мат. 6 науч.-практ. конф. неврологов Северо-Западного федерального округа РФ «Актуальные проблемы неврологии» - Сыктывкар, 2013. – С. 73-75.

24. Луцкий, И.С. Обмен липидов и состояние сосудистой стенки в условиях действия хронического стресса / И.С. Луцкий // Сборник научных трудов SWorld. – 2013. – Т. 4, вып. 52. - С. 35-43.

25. Луцкий, И.С. Хронический стресс как предиктор формирования эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии / И.С. Луцкий, С.К. Евтушенко, Л.В. Лютикова [и др.] // Матер. XV Междун. конф. «Основные направления фармакотерапии в неврологии» - Судак, 2013. – С. 79-83.

26. Луцкий, И.С. Роль инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в развитии гипертонической болезни при воздействии стрессогенных факторов / С.В. Зяблицев, И.С. Луцкий, М.С. Кишеня, [и др.] // Мат. науч.-практ. конф. “ Актуальные вопросы клинической кардиологии ” – Донецк, 2013. – С.80-85.

27. Луцкий, И.С. Влияние хронического стресса на показатели мозговой гемодинамики / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова // Украинский неврологический журнал. – 2013. – Т. 28, N 3. - С.130.

28. Луцкий, И.С. Ангиотензин 2 и симпатоадреналовая система как факторы формирования эндотелиальной дисфункции при воздействии хронического

стресса / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, Е.И. Луцкий // Медицина транспорта Украины. - 2013. - N 2 – С. 53-58.

29. Луцкий, И.С. Цереброкаудиальные факторы риска в условиях действия производственного психоэмоционального напряжения / И.С. Луцкий // Международный неврологический журнал. – 2014. – N 6. – С. 9-16.

30. Луцкий, И.С. Клинико-генетические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях действия хронического стресса [Электронный ресурс] / И.С. Луцкий, С.В. Зяблицев, Е.И. Луцкий [и др.] // **Фундаментальные исследования.** – 2014. – N 10-9. – С. 1753-1758. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36507> (дата обращения: 07.04.2018).

31. Луцкий, И.С. Влияние хронического психоэмоционального стресса на формирование эндотелиальной дисфункции, процессы ремоделирования миокарда и снижение мозгового кровотока / И.С. Луцкий // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2015. – Т. 152, N 3. – С. 70-77.

32. Луцкий, И.С. Влияние хронического психоэмоционального напряжения на когнитивные функции / И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий // **Казанский медицинский журнал.** – 2015. – Т. 96, N 4. – С. 523-531.

33. Луцкий, И.С. Влияние эндотелиальной дисфункции на ремоделирование сосудов и сердца в условиях действия хронического психосоциального стресса / И.С. Луцкий // **Научные ведомости Белгородского государственного университета.** - 2015. - № 22 (219), вып. 32. – С. 26-32.

34. Луцкий, И.С. Роль вазорегуляторных факторов эндотелия в развитии артериальной гипертензии при хроническом стрессе / И.С. Луцкий, С.В. Зяблицев, М.С. Кишения [и др.] // **Медицинский вестник Юга России.** – 2015. – № 4. – С. 55-60.

35. Луцкий, И.С. Роль хронического стресса в формировании эндотелиальной дисфункции / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, М.В. Ефименко // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения». - Ростов-на-Дону, 2016. - С. 193-199.

36. Луцкий, И.С. Влияние психоэмоционального стресса на формирование факторов риска церебро-кардиальных событий / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, Е.И. Луцкий // «Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности»: Матер. I Международной научн. конф. – Т. 2. Химические, биологические и

медицинские науки / под общей редакцией проф. С.В. Беспаловой. – Ростов-на-Дону: Издательство Южного федерального университета, 2016. – С. 376-379.

37. Луцкий, И.С. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии артериальной гипертензии в условиях действия хронического психоэмоционального напряжения / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, М.С. Кишеня, Е.И. [и др.] // Вестник здравоохранения (сборник науч.-практ. работ), 2016. – Вып. 1, Ч. 2. – С. 315-320.

38. Луцкий, И.С. Роль хронического психоэмоционального напряжения в формировании эндотелиальной дисфункции / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова // Тезисы докладов заочно-очной науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы формирования, активного сохранения, восстановления и укрепления здоровья населения» - Донецк, 2016. - Т. II, вып. 1(2). – С. 31-35.

39. Луцкий, И.С. Ассоциация полиморфизма гена T786C с формированием артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции в условиях действия хронического психоэмоционального стресса / И.С. Луцкий, М.С. Кишеня, Л.В. Лютикова [и др.] // Актуальные проблемы неврологии: сборник трудов десятой науч.-практ. конф. неврологов Северо-Западного федерального округа с международным участием / под ред. А.А. Скоромца, Е.Р. Баранцевича, Г.О. Пениной. - Сыктывкар, 2016. – С. 70-71.

40. Луцкий, И.С. Состояние когнитивных функций в условиях действия хронического психоэмоционального напряжения / И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий // Актуальные проблемы неврологии : сб. тр. десятой науч.-практ. конф. неврологов Северо-Западного федерального округа с международным участием / под ред. А.А. Скоромца, Е.Р. Баранцевича, Г.О. Пениной. - Сыктывкар, 2016. – С. 74-75.

41. Луцкий, И.С. Формирование артериальной гипертензии в условиях действия хронического психоэмоционального стресса / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, Е.И. Луцкий [и др.] // Мат. Республиканской науч.-практ. конф. с международным участием «Инновационные подходы в детской и общей неврологии: научные и практические аспекты». - Донецк, 2016. – С. 117-120.

42. Луцкий, И.С. Состояние когнитивных функций у машинистов магистральных локомотивов в условиях действия хронического стресса / И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий, М.В. Ефименко // Мат. Республиканской науч.-практ. конф. с международным участием «Инновационные подходы в детской и общей неврологии: научные и практические аспекты». - Донецк, 2016. – С. 120-124.

43. Луцкий, И.С. Формирование эндотелиальной дисфункции в условиях действия хронического стресса / И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий, Л.В. Лютикова // Мат.

Республиканской науч.-практ. конф. с международным участием «Инновационные подходы в детской и общей неврологии: научные и практические аспекты». - Донецк, 2016. – С. 125-127.

44. Луцкий, И.С. Комплексная шкала нейровизуализационной оценки в характеристике структурного состояния головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии / Е.И. Луцкий, Е.А. Статинова, Е.И. Луцкая, И.С. Луцкий // Мат. Республиканской науч.-практ. конф. с международным участием «Инновационные подходы в детской и общей неврологии: научные и практические аспекты». - Донецк, 2016. – С .128-131.

45. Луцкий, И.С. Ассоциация полиморфизма гена ACE с формированием патологии сердечно-сосудистой системы в условиях действия хронического психоэмоционального стресса / С.В. Лобзин, И.С. Луцкий, М.С. Кишения // **Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.** – 2016. - Т. 8, № 3. – С. 55-61.

46. Луцкий, И.С. Механизмы формирования эндотелиальной дисфункции в условиях действия хронического стресса / И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий, Л.В. Лютикова // Университетская клиника. – 2017. – Т. 2, № 4 (25). – С. 111-117.

47. Луцкий, И.С. Роль полиморфизма гена ACE в формировании патологии сосудистой системы в условиях действия хронического стресса [Текст] / И.С. Луцкий, М.С. Кишения, Л.В. Лютикова // Актуальные проблемы неврологии: сб. тр. десятой науч.-практ. конф. неврологов Северо-Западного федерального округа с международным участием / под ред. А.А. Скоромца, Е.Р. Баранцевича, Г.О. Пениной. - Сыктывкар, 2017. – С. 73-74.

48. Луцкий, И.С. Влияние хронического стресса на формирование эндотелиальной дисфункции и состояние мозговой гемодинамики / И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий, Л.В. Лютикова // Актуальные проблемы неврологии : сб. тр. десятой науч.-практ. конф. неврологов Северо-Западного федерального округа с международным участием / под ред. А.А. Скоромца, Е.Р. Баранцевича, Г.О. Пениной. - Сыктывкар, 2017. – С. 75-76.

49. Луцкий, И.С. Влияние хронического психоэмоционального напряжения на формирование эндотелиальной дисфункции / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, Е.И. Луцкий // Сб. материалов V Съезда терапевтов Южного федерального округа. – Ростов-на-Дону, 5-6.10.2017. – С. 84-85.

50. Луцкий, И.С. Роль оксидантной системы в формировании эндотелиальной дисфункции в условиях действия хронического стресса / Л.В. Лютикова,

И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий // Актуальные проблемы неврологии: сб. тр. десятой науч.-практ. конф. неврологов Северо-Западного федерального округа с международным участием / под ред. А.А. Скоромца, Е.Р. Баранцевича, Г.О. Пениной. - Сыктывкар, 2017. - С. 79-80.

51. Луцкий, И.С. Патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции в условиях хронического стресса / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, Е.И. Луцкий // **Вестник Российской военно-медицинской академии.** - 2017. - N 1 (57). - С. 37-42.

52. Луцкий, И.С. Ассоциация полиморфных маркеров гена AGT с артериальной гипертензией в условиях действия факторов хронического стресса / И.С. Луцкий, М.С. Кишения // **Научные ведомости Белгородского государственного университета.** - 2017. - N 19 (268), вып. 39. - С. 54-65.

53. Луцкий, И.С. Особенности когнитивных функций у машинистов магистральных локомотивов в условиях действия хронического стресса / И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий, М.В. Ефименко // Университетская клиника. - 2017. - Т. 13, N 2. - С. 166-171.

54. Луцкий, И.С. Особенности формирования артериальной гипертензии в условиях действия хронического стресса / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, Е.И. Луцкий [и др.] // Университетская клиника. - 2017. - Т.13, N1. - С.47-51.

55. Луцкий, И.С. Ассоциация полиморфизма гена AGT с формированием патологии сердечно-сосудистой системы в условиях действия хронического стресса / И.С. Луцкий, М.С. Кишения // Университетская клиника (приложение). - 2017. - С. 89.

56. Луцкий, И.С. Применение комплексной шкалы нейровизуализационной оценки в характеристике структурного состояния головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии / Е.И. Луцкий, Е.А. Статинова, Е.И. Луцкая, И.С. Луцкий // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2017 – С. 112-116.

57. Луцкий, И.С. Влияние хронического стресса на формирование ранних признаков церебрального атеросклероза по результатам изучения комплекса интима-медиа сонных артерий / А.А. Скоромец, И.С. Луцкий // **Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.** - 2017. - Т. 24, N 3. - С. 48-55.

58. Луцкий, И.С. Хронический стресс как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / Е.А. Кузнецова, И.С. Луцкий, Е.А. Марусичеснко, М.С. Огурцова // Актуальные проблемы неврологии: сб. тр. одиннадцатой науч.-практ.

конф. неврологов Северо-Западного федерального округа с международным участием / под ред. А.А. Скоромца, Е.Р. Баранцевича, Г.О. Пениной. - Сыктывкар, 2018. – С. 66-68.

59. Луцкий, И.С. Ассоциация полиморфизма MET235THR гена AGT с формированием артериальной гипертензии и нарушением вазорегулирующей функции эндотелия в условиях действия факторов хронического стресса / И.С. Луцкий, М.С. Кишения, Е.И. Луцкая, Д.В. Заика // Актуальные проблемы неврологии: сб. тр. одиннадцатой науч.-практ. конф. неврологов Северо-Западного федерального округа с международным участием / под ред. А.А. Скоромца, Е.Р. Баранцевича, Г.О. Пениной. - Сыктывкар, 2018. – С. 86-88.

60. Луцкий, И.С. Патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при действии факторов хронического психоэмоционального стресса / И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий, Л.В. Лютикова, Д.В. Заика // Актуальные проблемы неврологии: сб. тр. одиннадцатой науч.-практ. конф. неврологов Северо-Западного федерального округа с международным участием / под ред. А.А. Скоромца, Е.Р. Баранцевича, Г.О. Пениной. - Сыктывкар, 2018. – С. 88-90.

61. Луцкий, И.С. Ассоциация полиморфизмов генов AGT и ACE с формированием патологии сердечно-сосудистой системы при действии факторов хронического стресса / И.С. Луцкий, М.С. Кишения, Е.Д. Якубенко [и др.] // Юбилейный конгресс с международным участием «XX Давиденковские чтения». Сборник тезисов. – СПб., 2018. – С. 123.

62. Луцкий, И.С. Формирование эндотелиальной дисфункции при действии факторов хронического стресса / И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий, Л.В. Лютикова [и др.] // Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология» (Москва, 6-7 декабря 2018 г.). – М., 2018. – С. 116.

63. Луцкий, И.С. Ассоциация полиморфизмов генов AGT и ACE с формированием артериальной гипертензии и продукцией эндотелиальных вазорегуляторов при действии факторов хронического стресса / И.С. Луцкий, М.С. Кишения, Л.В. Лютикова // Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология» (Москва, 6-7 декабря 2018 г.). – М., 2018. – С. 115.

64. Луцкий, И.С. Роль факторов хронического психосоциального стресса в формировании ранних признаков церебрального атеросклероза / И.С. Луцкий, Е.И. Луцкий, Л.В. Лютикова [и др.] // Актуальные проблемы неврологии: материалы двенадцатой науч.-практ. конф. неврологов Северо-Западного федерального

округа с международным участием / под ред. А.А. Скоромца, Е.Р. Баранцевича, Г.О. Пениной. - Сыктывкар, 2019. - С. 65-67.

65. Луцкий И.С. Хроническое стресс-индуцированное изменение нейрогуморальных и эндотелийзависимых факторов у машинистов магистральных локомотивов и их связь с ремоделированием миокарда [Электронный ресурс] / И.С. Луцкий // **Современные проблемы науки и образования.** – 2019. – N 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28753> (дата обращения: 22.04.2019).

66. Луцкий И.С. Влияние хронического психосоциального стресса на состояние мозгового кровотока / И.С. Луцкий // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова.** – 2019. – Т.11, N 3. – С. 42-48.

67. Lutskiy, I. Multiple needle metal applicators as means of rehabilitation of foot-platemen, suffering from neck muscular tonus syndrome // I. Lutskiy, N. Lyapko, S. Yevtushenko [et al.] // International Journal on Immunorehabilitation (V World Congress on immunopathology and respiratory allergy Tel Aviv, Israel, 17-20.2009). – 2009. –Vol.11, N 2. – P. 208.

68. Пат. 89858 Украина, МПК (2014.01) G01N 33/00. Способ прогнозирования развития гипертонической болезни с гипертрофией левого желудочка у особ со стрессогенными факторами работы / И.С.Луцкий, М.С.Кишеня, С.В. Зяблицев, С.К. Евтушенко; заяв. 22.01.2014, опубл. 25.04.2014, Бюл. № 8.

69. Пат. 93036 Украина, МПК (2014.01) A61B 5/00. Способ диагностики стадий хронического стресса / И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, Е.И. Луцкий; заяв. 12.05.2014, опубл. 10.09.2014, Бюл. № 17.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	– адренокортикотропный гормон
ГКГ	– глюкокортикоидные гормоны
ЕТ-1	– эндотелин 1
КИМ	– комплекс интима-медиа
Кр	– кортизол
ЛСК	– линейная скорость кровотока
ХПСС	– хронический психосоциальный стресс
АТII	– ангиотензин 2 типа
hsCRБ	– высокочувствительны С-реактивный белок
NO	– оксид азота