

И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, Е.И. Луцкий

## Патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции в условиях хронического стресса

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

**Резюме.** Изучены патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции в условиях воздействия хронического стресса. Обследовали 160 машинистов магистральных локомотивов и 100 волонтеров. Для оценки активности стрессорных систем определяли содержание в плазме крови адренокортикотропного гормона, кортизола, кортикостерона, норадреналина. Секреторную функцию эндотелия сосудов оценивали по продукции оксида азота и эндотелина-1. Из факторов, оказывающих влияние на функцию эндотелия, изучали состояние антиоксидантных (антиоксидантную активность плазмы) и прооксидантных (диеновые конъюгаты) систем, воспалительные процессы (содержание высокочувствительного С-реактивного белка), содержание пептидного гормона ангиотензина-II. В первые годы действия хронического стресса на фоне вазоконстрикторных влияний высоких концентраций глюкокортикоидов и катехоламинов наблюдается повышение секреции оксида азота. Это происходит на фоне формирующегося оксидативного стресса и компенсаторного роста антиоксидантной активности плазмы. Через 12–15 лет действия факторов хронического стресса отмечается снижение продукции оксида азота, которое сопровождается ростом содержания диеновых конъюгатов и снижением антиоксидантной активности плазмы, увеличением в плазме крови содержания высокочувствительного С-реактивного белка и эндотелина-1. После 20 лет влияния хронического стресса отмечается значительное снижение секреции оксида азота и антиоксидантной активности плазмы. Этому способствует значительный рост содержания вазоконстрикторов эндотелина-1 и ангиотензина-II, высокая активность оксидативного стресса и воспаления. Таким образом, действие факторов хронического стресса, а именно оксидативного стресса, воспаления, высокого содержания эндотелина-1 и ангиотензина-II, приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** хронический стресс, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, эндотелин-1, оксидативный стресс, ангиотензин-II, высокочувствительный С-реактивный белок, антиоксидантная активность плазмы.

**Введение.** Эндотелий сосудов является высокоселективным барьером и метаболически активным органом, играющим важную роль в поддержке сосудистого гомеостаза, сохранении равновесия между вазодилатацией и вазоконстрикцией. Вазодилатирующая функция в основном опосредована оксидом азота (NO), который также обладает способностью подавлять сосудистое воспаление, оказывать воздействие на реакционную способность тромбоцитов и лейкоцитов, регулирует пролиферативную активность мышечных элементов сосудистой стенки [17]. Отклонение в выработке или снижение биодоступности NO эндотелиального производства расценивается как эндотелиальная дисфункция (ЭД). Нарушение функции эндотелия выступает одним из решающих факторов в развитии и исходах сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Острый стресс представляет собой адаптационную реакцию организма на изменения окружающей среды, целью которой является поддержание устойчивости гомеостатических систем, направленных на выживание организма. В противоположность этому хроническое действие стрессоров сопровождается стойкой активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с избыточной продукцией гормо-

нов стресса, в частности кортизола, что оказывает негативное влияние на различные органы и системы и приводит к развитию различных болезненных состояний у уязвимых лиц [9].

М. Hamer et al. [7] указывают на взаимосвязь между хроническим психологическим стрессом и повышенным риском преждевременной смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, при этом важная роль в этих процессах отводится ЭД [12].

**Цель исследования.** Изучение патофизиологических механизмов формирования ЭД в условиях хронического стресса (ХС).

**Материалы и методы.** В качестве объекта, подверженного воздействию ХС, обследовали 160 машинистов магистральных локомотивов (ММЛ), которые составили основную группу исследования (ОГ). Подверженность воздействию факторов стресса оценивали с использованием шкалы психологического стресса PSM-25. В исследование включали ММЛ с показателями психологической напряженности выше среднего (больше 100 баллов). В зависимости от возраста и стажа работы сформировали 5 групп ММЛ.

Стаж работы выступал в качестве меры длительности действия стресса. 1-я группа - 30 машинистов после окончания техникума, возраст  $19,32 \pm 0,91$  лет (стаж работы до 1 года); 2-я группа - 39 человек, возраст  $27,28 \pm 1,28$  лет (стаж работы 5–7 лет); 3-я группа - 31 человек, возраст  $37,32 \pm 1,08$  лет (стаж работы 14–17 лет); 4-я группа - 30 машинистов, возраст  $46,97 \pm 1,07$  лет (стаж работы 21–24 года) и 5-я группа - 30 ММЛ, возраст  $56,5 \pm 1,05$  лет (стаж работы 30–34 года). В качестве контроля обследовали 100 практически здоровых мужчин - добровольцев, составивших контрольную группу (КГ), с низкими показателями психологической напряженности (менее 100 баллов). КГ была также распределена на 5 групп, идентичных по возрастным параметрам ММЛ: 1-я группа - 20 человек, возраст  $19,62 \pm 0,87$  лет; 2-я группа - 20 человек, возраст  $26,42 \pm 0,78$  лет; 3-я группа - 20 мужчин, возраст  $34,52 \pm 1,19$  лет; 4-я группа - 20 человек, возраст  $45,09 \pm 1,05$  лет и 5-я группа - 20 добровольцев, возраст  $55,34 \pm 1,10$  лет.

Для определения активности центральных стрессорных систем исследовали уровень в крови адренкортикотропного гормона (АКТГ). Функциональное состояние периферического отдела стрессорной системы изучали по содержанию кортизола (Кр) и кортикостерона (Кс). Для этого использовали иммуноферментный анализ и наборы фирм «DSL», Соединенные Штаты Америки (США) и «ELISA», Федеративная Республика Германия (ФРГ). Содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) и ангиотензина-II (АТ-II) в сыворотке крови определяли также, используя иммуноферментный анализ и наборы фирмы «DSL» (США). Концентрацию норадреналина (НА) в плазме крови определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Для объективизации реакции стрессорных систем (СС) на действие факторов ХС определяли содержание гормонов стресса центрального и периферического звеньев. Из гормонов центрального отдела СС изучали продукцию АКТГ, из гормонов периферического звена определяли уровни Кр, Кс и НА. Содержание высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) определяли на биохимическом анализаторе «Humap» (Германия) с использованием диагностикумов Humap (ФРГ). Продукцию NO эндотелием оценивали по уровню его стабильного метаболита нитрит-аниона  $NO_2^-$  с применением реактива Грисса. Показатели биохимической реакции регистрировали на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 546 нм. Антиоксидантную активность плазмы (АОАП) исследовали фотометрически после инкубирования плазмы с субстратом окисления. Для определения диеновых конъюгатов (ДК) в крови применяли экстрагирующую смесь с последующей фотометрией. Замеры производили на спектрофотометре «Specord 200».

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica-7.0» компании «StatSoft». Для оценки межгрупповой разницы применяли непараметрические методы статистики: для двух независимых групп использовали критерий Манна – Уитни, для нескольких независимых групп критерий Фридмана Anova и Кендал. Разница считалась значимой, если уровень погрешности не превышал 5% ( $p < 0,05$ ). Результаты представлены в виде средней (М) и 95% доверительного интервала (ДИ).

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у обследуемых ОГ в первые годы действия стрессоров отмечается статистически значимый рост продукции гормонов центрального и периферического звеньев

Таблица 1

Содержание АКТГ, Кр, Кс и НА в исследуемых группах, абс. (95% ДИ)

| Показатель    |    | Группа                 |                        |                         |                         |                        |
|---------------|----|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
|               |    | 1-я                    | 2-я                    | 3-я                     | 4-я                     | 5-я                    |
| АКТГ, пмоль/л | ОГ | 41,2*<br>(27,2–55,3)   | 25,3<br>(17,4–33,1)    | 53,5*<br>(34,9–74,9)    | 47,9*<br>(29,6–68,9)    | 59,7*<br>(25,9–93,9)   |
|               | КГ | 26,6<br>(22,5–30,6)    | 26,4<br>(22,2–30,7)    | 26,4<br>(22–30,7)       | 29,3<br>(24,9–33,7)     | 27,4<br>(23,6–31,1)    |
| Кр, нмоль/л   | ОГ | 433,3*<br>(350,6–516)  | 355,4<br>(315,5–395,3) | 431,7*<br>(400,4–470,2) | 474,6*<br>(395,2–557,3) | 434,9*<br>(367–502,8)  |
|               | КГ | 343,0<br>(313,2–372,8) | 362,3<br>(328,9–395,7) | 363,1<br>(327,4–398,8)  | 334,7<br>(304–365,3)    | 357,5<br>(336,9–378,1) |
| Кс, нмоль/л   | ОГ | 17,0*<br>(14,5–19,6)   | 14,8<br>(12,9–16,8)    | 18,4*<br>(15,8–21,1)    | 20,4*<br>(17,0–24,5)    | 21,3*<br>(17,1–25,5)   |
|               | КГ | 13,4<br>(11,7–15)      | 15,5<br>(12,7–18,3)    | 14,1<br>(12,6–15,6)     | 14,6<br>(13,4–15,8)     | 14,6<br>(12,5–16,4)    |
| НА, пг/мл     | ОГ | 99,4*<br>(79,2–119,7)  | 79,2***<br>(68,2–90,3) | 99,9<br>(80,6–119,3)    | 103,2<br>(65,7–140,7)   | 114,2<br>(87,4–140,9)  |
|               | КГ | 121,9<br>(109,8–133,9) | 112,9<br>(100,4–125,5) | 107,6<br>(95,6–119,6)   | 112,4<br>(96,9–127,8)   | 110,6<br>(98,7–122,5)  |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с соответствующей группой контроля.

СС в сравнении с КГ (табл. 1). Через 5–7 лет работы в условиях ХС уровни АКТГ, Кр и Кс во 2-й ОГ заметно снизились и приблизились к значениям 2-й КГ. В последующем (спустя 10–12 лет от начала действия факторов ХС) в 3–5-й ОГ и КГ наблюдалась повторная активация СС со статистически значимым ростом содержания гормонов стресса, которая удерживалась до окончания исследования. При оценке продукции катехоламинов обнаружены низкие уровни НА в 1-й ОГ ( $p < 0,05$ ) и 2-й ОГ ( $p < 0,001$ ).

Полагаем, что избыточная психоэмоциональная нагрузка в период производственной деятельности (действие стрессоров), которая сопровождается активацией центральных и периферических структур симпатико-адреналовой системы, приводит к некоторому дефициту катехоламинов во время отдыха машинистов.

Первые признаки избыточной нагрузки на эндотелий сосудов прослеживаются уже в начале профессиональной деятельности. Как известно, обладая собственными альфа- и бета-рецепторами эндотелий реагирует на изменения концентрации катехоламинов в крови развитием вазоспазма [16]. Учитывая, что и глюкокортикоиды, в частности Кс, могут усиливать степень сужения сосудов за счет прямого действия на киназо-зависимые рецепторы сигнализации гладких мышц сосудов [10], по-видимому, для компенсации возникающих вазоконстрикторных эффектов катехоламинов и Кс эндотелий усиливает синтез  $NO^2-$ . Т. Bruder-Nascimento et al. [3] в эксперименте на крысах показали, что при действии ХС в качестве реакции адаптации увеличивается синтез  $NO^2-$  в ответ на формирующуюся артериальную гипертензию. В подтверждение этого наблюдали в 1-й и 2-й ОГ статистически значимый рост содержания  $NO$  ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно), таблица 2.

Свидетельством наметившихся процессов нарушения функции эндотелия в ответ на действие ХС служит и постепенный рост содержания ЭТ-1 у машинистов: в начале исследования он не носил статистически значимого характера, однако в 1-й ОГ прирост составил 23,4%, во 2-й ОГ – 25,5% в сравнении с 1-й и 2-й КГ. Одним из стимулов образования ЭТ-1 эндотелиоцитами выступает и Кр [1].

К категории факторов, индуцирующих процессы ЭД в проводимом исследовании, следует отнести и признаки формирующегося оксидативного стресса. Об этом можно судить по высокому содержанию промежуточного продукта перекисного окисления липидов – ДК в 1-й ОГ ( $p < 0,001$ ). Как компенсаторный механизм наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение АОАП. Рост активности процессов окислительного стресса продолжился и во 2-й ОГ, в которой содержание ДК превышало показатели 2-й КГ в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ). Во 2-й ОГ отмечены первые признаки формирования несостоятельности антиоксидантной защиты (статистически значимое снижение АОАП у ММЛ в сравнении с КГ,  $p < 0,05$ ).

Важное значение в формировании ЭД отводится процессам воспаления [15]. В начальный период действия факторов ХС прослеживалась намечающаяся тенденция к росту показателей hsCRP во 2-й ОГ ( $p < 0,05$ ). И, хотя значения hsCRP на обсуждаемом этапе действия ХС не столь значительны, указанную тенденцию следует учитывать в связи с другими факторами, провоцирующими развитие ЭД (табл. 3).

В период повторной активации СС (см. табл. 1) признаки ухудшения функции эндотелия сосудов усугубились. Так, начиная с 3-й ОГ отмечается снижение уровней стабильного метаболита оксида азота ( $NO_2$ ), которое продолжается в 4-й и 5-й ОГ (см. табл. 2). Снижение достигает статистически значимых значений в

Таблица 2

Содержание  $NO^2-$ , ЭТ-1, ДК и АОАП в исследуемых группах, абс. (95%)

| Показатель         |    | Группа                  |                          |                           |                           |                           |
|--------------------|----|-------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                    |    | 1-я                     | 2-я                      | 3-я                       | 4-я                       | 5-я                       |
| $NO^2-$ , мкмоль/л | ОГ | 7,73**<br>(6,81–8,64)   | 8,22***<br>(7,74–8,70)   | 7,61<br>(6,47–8,76)       | 5,54<br>(4,98–6,10)       | 3,31***<br>(2,78–3,84)    |
|                    | КГ | 5,60<br>(5,59–5,62)     | 5,90<br>(5,83–5,97)      | 6,24<br>(6,17–6,31)       | 5,78<br>(5,64–5,92)       | 5,81<br>(5,44–6,18)       |
| ЭТ-1, пг/мл        | ОГ | 7,76<br>(6,63–8,9)      | 8,46<br>(6,85–10,1)      | 12,89**<br>(7,19–18,61)   | 21,24**<br>(17,31–25,17)  | 33,73**<br>(18,89–48,57)  |
|                    | КГ | 6,29<br>(5,87–6,73)     | 6,74<br>(6,24–7,25)      | 6,81<br>(6,01–7,61)       | 6,61<br>(6,12–7,09)       | 6,66<br>(5,98–7,35)       |
| ДК                 | ОГ | 2,29***<br>(2,23–2,34)  | 3,47***<br>(3,31–3,62)   | 3,88***<br>(3,57–4,18)    | 3,88***<br>(3,69–4,08)    | 4,37***<br>(4,23–4,52)    |
|                    | КГ | 1,81<br>(1,69–1,92)     | 1,88<br>(1,78–1,98)      | 1,79<br>(1,71–1,88)       | 1,80<br>(1,75–1,85)       | 1,75<br>(1,65–1,85)       |
| АОАП               | ОГ | 52,72*<br>(51,31–54,12) | 42,92**<br>(40,57–45,27) | 42,23***<br>(38,51–45,94) | 41,74***<br>(39,49–43,99) | 33,10***<br>(31,70–34,50) |
|                    | КГ | 50,15<br>(49,18–51,12)  | 50,61<br>(49,71–51,50)   | 50,78<br>(50,03–51,52)    | 50,83<br>(49,97–51,69)    | 50,92<br>(49,95–51,89)    |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с соответствующей группой контроля.

Содержание hsCRP, АТ-II в исследуемых группах, абс. (95% ДИ)

| Показатель   |    | Группа                 |                        |                        |                         |                           |
|--------------|----|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|
|              |    | 1-я                    | 2-я                    | 3-я                    | 4-я                     | 5-я                       |
| hsCRP, мг/л  | ОГ | 0,61<br>(0,51–0,72)    | 0,82*<br>(0,67–0,98)   | 2,02***<br>(1,24–2,79) | 2,13***<br>(1,33–2,93)  | 2,49***<br>(1,51–3,48)    |
|              | КГ | 0,72<br>(0,25–1,20)    | 0,67<br>(0,48–0,86)    | 0,71<br>(0,49–0,95)    | 0,66<br>(0,50–0,81)     | 0,79<br>(0,59–0,99)       |
| АТ-II, пг/мл | ОГ | 13,90<br>(10,60–17,19) | 12,93<br>(10,57–15,29) | 15,87<br>(12,61–19,14) | 27,48*<br>(17,73–37,22) | 30,59***<br>(25,95–35,24) |
|              | КГ | 14,06<br>(13,62–14,49) | 14,09<br>(13,76–14,41) | 13,46<br>(13,13–13,78) | 14,22<br>(13,84–14,61)  | 13,76<br>(13,33–14,19)    |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с соответствующей группой контроля.

5-й ОГ и в 1,8 раза ниже показателей в аналогичной КГ ( $p < 0,001$ ). На фоне падения уровней  $NO_2$  имела место направленность к усилению вазоконстрикторных влияний: в 3-й ОГ значения ЭТ-1 превышали показатели контроля в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ). В 4-й и 5-й ОГ продолжился рост содержания ЭТ-1, который превысил его уровни в соответствующих КГ более чем в 5 раз ( $p < 0,001$ ).

Усугубление явлений оксидативного стресса нашло отражение в росте значений ДК, которые в 3-й и 4-й ОГ превосходили его показатели в КГ в 2,2 раза ( $p < 0,01$ ), а в 5-й ОГ разница превысила 2,5 раза ( $p < 0,01$ ). На фоне активизации процессов оксидативного стресса обозначается прогрессирующая несостоятельность антиоксидативных систем: АОАП оказалась сниженной в 3-й и 4-й ОГ в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ), в 5-й ОГ различия продолжили рост и были в 1,5 раза ниже в сравнении с аналогичными КГ ( $p < 0,01$ ).

Что касается признаков воспаления, то наметившаяся во 2-й ОГ склонность к увеличению содержания hsCRP продолжилась и в дальнейшем (см. табл. 3). В 3-й ОГ значения были выше показателей в 3-й КГ в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), в 5-й ОГ эта разница уже составила 3,2 раза ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, действие ХС сопровождается существенным снижением биодоступности NO на фоне усиливающихся вазоконстрикторных эффектов ЭТ-1, что в полной мере можно охарактеризовать как ЭД. Полученные свидетельства дисбаланса в производстве вазорегуляторов протекают на фоне, а точнее, в определенной степени являются следствием нарастающих процессов оксидативного стресса и воспаления.

Негативное влияние на функцию эндотелия сосудов оказывает избыточное образование АТ-II, способного активировать процессы оксидативного стресса и воспаления [11]. В первые годы действия фактора стресса его содержание в ОГ и КГ было близким. Первые свидетельства повышения уровней АТ-II получены в 3-й ОГ: они статистически незначимы, однако выше показателей 3-й КГ в 1,2 раза ( $p > 0,05$ ). Отмеченная тенденция продолжилась в 4-й ОГ и приняла статистически значимый характер. В этой группе

концентрация АТ-II превысила значения КГ в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ). В 5-й ОГ содержание АТ-II превосходило показатели 5-й КГ уже в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ).

Описанные выше процессы, сопровождающие действие факторов ХС, не носят разрозненный характер, а взаимодействуя между собой формируют механизмы патогенеза ЭД, присущие ХС. Патофизиология ЭД при действии ХС представляется следующим образом. Хроническое влияние факторов стресса приводит к длительной и стойкой активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и симпатико-адреналовой системы (САС), что сопровождается стойким повышением уровней катехоламинов (КА) и глюкокортикоидов (ГК) в крови (см. табл. 1). Катехоламины, действуя на собственные альфа- и бета-рецепторы эндотелиоцитов [16], а также ГК, по известным механизмам, способны вызывать сокращение гладкомышечных волокон сосудов [10] и совместно приводят к повышению тонуса средних и мелких артерий. Формирующийся вазоспазм сопровождается стимуляцией расположенных на поверхности клеток эндотелия ацетилхолиновых и брадикининовых рецепторов, что вызывает индукцию ферментов, катализирующих образование NO, в частности эндотелиальную синтетазу оксида азота (eNOS). В свою очередь eNOS активирует усиленное образование NO [3], что подтверждено в нашем исследовании.

Повышенная продукция NO, помимо противодействия вазоспазму, запускает ряд процессов. Одним из них является стимуляция производства ЭТ-1, рост которого наблюдался нами параллельно с увеличением значений NO. Усиленному синтезу эндотелина способствуют и высокие уровни глюкокортикоидов [1]. ЭТ-1, как известно, за счет воздействия на потенциалзависимые кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов способствует накоплению кальция внутри миоцитов, что в свою очередь вызывает усиление вазоконстрикции [4]. Кроме того, избыточное количество NO обладает способностью вступать в реакцию с кислородом с образованием пероксинитрита (ONOO), который входит в группу реактивных форм кислорода (ROS), что является одним из моментов запуска окислительного стресса [6]. Этому способ-

ствует и суперэкспрессия ЭТ-1, который посредством активации никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) оксидазы стимулирует производство ROS, усиливая течение окислительного стресса [2].

Активация механизмов окислительного стресса, связанная с накоплением ROS, протекающая на фоне недостаточности антиоксидантных систем, запускает процессы сосудистого воспаления [8], что подтверждено увеличением значений маркера сосудистого воспаления hsCRP. В свою очередь, hsCRP, фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ) через воздействие на НАДФ оксидазу полиморфноядерных лимфоцитов стимулирует синтез дополнительных ROS, что поддерживает течение окислительного стресса и истощает запасы антиоксидантных систем [18]. Воспалительные изменения в сосудистой стенке индуцируют образование индуцибельной NOS, которая в свою очередь посредством активации асимметричного диметиларгинина (ADMA) ингибирует активность eNOS, что приводит к снижению образования NO и снижению вазодилаторных эффектов [14]. Снижению биодоступности NO способствует и ЭТ-1, который через процессы фосфорилирования влияет на перераспределение eNOS из плазматических мембран в митохондриях [15]. Снижение секреции NO, происходящее на фоне роста содержания ЭТ-1 и активности окислительного стресса, вызывает усиление синтеза АТ-II. В свою очередь, стимуляция рецепторов ЭТ-1 способствует увеличению продукции ROS, которые совместно с АТ-II через активацию путей фосфорилирования усиливают процессы сосудистого воспаления [5] (рис.).

**Заключение.** Длительное действие факторов ХС сопровождается активацией центральных и периферических звеньев стрессорных систем. Для начального этапа действия ХС, длительность которого составляет 5–7 лет, характерна высокая концентрация в крови гормонов стресса (катехоламинов, глюкокортикоидов). Он сменяется периодом резистентности к действию стрессоров со стабилизацией производства стрессорных гормонов. Через 12–15 лет от начала действия ХС вновь происходит активация различных звеньев стрессорных систем, которая сохраняется длительное время.

Действие факторов ХС приводит к формированию различных негативных изменений в функционировании эндотелия сосудов: дисбаланса в продукции эндотелиальных вазорегуляторов (NO, ЭТ-1), развитию окислительного стресса и сосудистого воспаления, индукции производства АТ-II. Указанные процессы, взаимодействуя между собой, формируют патофизиологические механизмы эндотелиальной дисфункции.

Учитывая высокую распространенность в обществе факторов психоэмоционального напряжения, необходимо принимать во внимание патофизиологические механизмы формирования ЭД при действии ХС в разработке и планировании профилактических и лечебных мероприятий, разработке новых лекарственных препаратов.

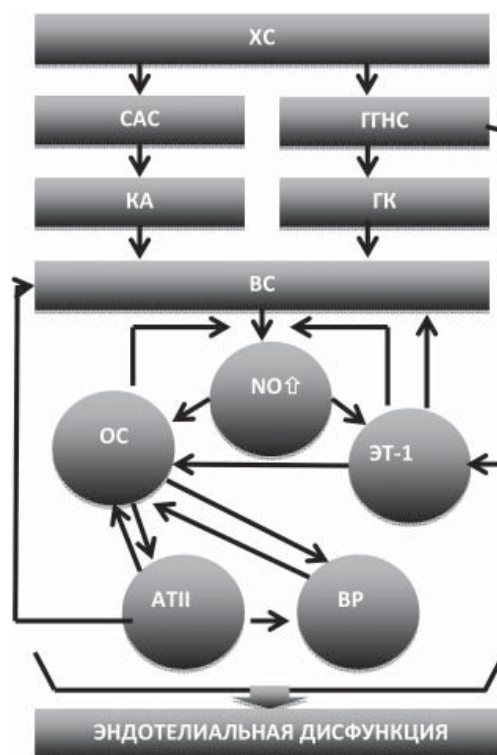


Рис. Схема патогенеза ЭД при действии ХС: ВС – вазоспазм; ОС – окислительный стресс; BP – воспалительные реакции. Остальные обозначения в тексте

### Литература

1. Коноплева, Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л.Ф. Коноплева // *Therapia*. – 2011. – Т. 56, № 3. – С. 26–30.
2. Barhoumi, T. Erythropoietin-induced hypertension and vascular injury in mice overexpressing human endothelin-1: Exercise attenuated hypertension, oxidative stress, inflammation and immune response / T. Barhoumi [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 32, №4. – P. 784–94.
3. Bruder-Nascimento, T. Chronic stress improves NO- and Ca<sup>2+</sup>-flux-dependent vascular function: a pharmacological study / T. Bruder-Nascimento [et al.] // *Arq Bras Cardiol*. – 2015. – Vol. 104, № 3. – P. 226–33.
4. Deacon, K. Endothelin-1 (ET-1) increases the expression of remodeling genes in vascular smooth muscle through linked calcium and cAMP pathways: role of phospholipase A(2) (sPLA(2))/cyclooxygenase-2 (COX-2)/prostacyclin receptor-dependent autocrine loop / K. Deacon [et al.] // *J Biol. Chem*. – 2010. – Vol. 285, № 34. – P. 25913–25927.
5. Desai, A. META060 attenuates TNF- $\alpha$ -activated inflammation, endothelial-monocyte interactions, and matrix metalloproteinase-9 expression, and inhibits NF- $\kappa$ B and AP-1 in THP-1 monocytes / A. Desai [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 223, № 1. – P. 130–136.
6. Forstermann, U. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling / U. Forstermann // *Br. J. Pharmacol*. – 2011. – Vol. 164, № 2. – P. 213–223.
7. Hamer, M. Psychological distress as a risk factor for death from cerebrovascular disease / M. Hamer [et al.] // *CMAJ*. – 2012. – Vol. 184, № 13. – P. 1461–1466.
8. Kuo, L. Vasomotor regulation of coronary microcirculation by oxidative stress: Role of arginase / L. Kuo [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2013. – Vol. 4, Article 237. – P. 67–78.

9. Moisan, M.P. Overview of acute and chronic stress responses / M.P. Moisan [et al.] // Med. Sci. – 2012. – Vol. 28, № 6–7. – P. 612–617.
10. Molnar, G.A. Glucocorticoid-related signaling effects in vascular smooth muscle cells / G.A. Molnar [et al.] // Hypertension – 2008. – Vol. 51, №5. – P. 1372–1378.
11. Montezano, A.C. Angiotensin II and vascular injury / A.C. Montezano [et al.] // Curr Hypertens Rep. – 2014. – Vol. 16, № 6. – P. 431.
12. Poitras, V.J. The impact of acute mental stress on vascular endothelial function: evidence, mechanisms and importance / V.J. Poitras [et al.] // Int. J. Psychophysiol. – 2013. – Vol. 88, № 2. – P. 124–135.
13. Park, K.H. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches / K.H. Park [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1213–1225.
14. Sankaralingam, S. Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia / S. Sankaralingam [et al.] // Cardiovascular Research. – 2010. – Vol. 85, № 1. – P. 194–203.
15. Sun, X. Endothelin-1 induces a glycolytic switch in pulmonary arterial endothelial cells via the mitochondrial translocation of endothelial nitric oxide synthase / X. Sun [et al.] // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2014. – Vol. 50, № 6. – P. 1084–1095.
16. Veyama, T. Molecular mechanism of emotional stress-induced and catecholamine-induced heart attacks / T. Veyama [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2003. – Jan.; Suppl 1. – S. 115–118.
17. Vita, J.A. Endothelial function / J.A. Vita // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 25. – P. 906–912.
18. Zhao, X.Q. CRP enhances soluble LOX-1 release from macrophages by activating TNF- converting enzyme / X.Q. Zhao [et al.] // J. Lipid. Res. – 2011. – Vol. 52, № 5. – P. 923–933.

I.S. Lutskyy, L.V. Liutykova, E.I. Lutskyy

### The pathophysiologic mechanisms of formation endothelial dysfunction in condition of the chronic psycho-emotional stress

**Abstract.** The pathophysiologic mechanisms of endothelial dysfunction formation in condition of the chronic psycho-emotional stress have been studied. 160 railroad engineers and 100 healthy volunteers were examined. The activity of the stress systems was measured by the level of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, corticosterone, noradrenaline in the blood. Secretory function of vascular endothelium was measured by release of nitrogen oxide and endothelin-1. The condition of antioxidant (plasma antioxidant activity) and prooxidant systems (diene conjugates), inflammatory processes (concentration of high-sensitivity C-reactive protein), the concentration of peptide hormone angiotensin-II were studied among the factors influence on endothelial function. The increasing secretion of nitrogen oxide took place in the first years of the chronic psycho-emotional stress effect against the backdrop of vasoconstrictor effects of high concentration of glucocorticoids and catecholamines. It taken place against the backdrop of the emerging oxidative stress and compensatory growth of plasma antioxidant activity. The decreasing secretion of nitrogen oxide took place after 12–15 years of the chronic psycho-emotional stress factors effects. It was accompanied by the increasing of diene conjugates and concentration of high-sensitivity C-reactive protein and decreasing of plasma antioxidant activity and endothelin-1. The significant decreasing of nitrogen oxide and plasma antioxidant activity took place after 20 years of the chronic psycho-emotional stress effects. It was promoted by the significant increase of vasoconstrictor concentration of endothelin-1 and angiotensin-II, high activity of oxidant stress and inflammation. The effect of the chronic psycho-emotional stress factors leads to the appearance of endothelial dysfunction. The endothelial dysfunction activated by the processes of oxidative stress and inflammation, high levels of endothelin-1 and angiotensin-II.

**Key words:** chronic stress, endothelial dysfunction, nitrogen oxide, endothelin-1, oxidative stress, angiotensin-II, high-sensitivity C-reactive protein, plasma antioxidant activity.

Контактный телефон: +38-050-602-03-81; e-mail: lutsky.ig@rambler.ru