



І.С. Луцький¹, Л.В. Лютикова², Є.І. Луцький²

Ангіотензин II і симпатoadреналова система як чинники формування ендотеліальної дисфункції під впливом хронічного стресу

¹Донецький національний медичний університет імені Максима Горького
²ДЗ «Дорожня клінічна лікарня станції Донецьк
ДП «Донецька залізниця», м. Донецьк

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) — найважливіший фактор ушкодження судинної стінки й розвитку цереброваскулярної патології. Найбільш значущими механізмами формування ЕД є оксидативний стрес, негативний вплив ангіотензину II типу (АГТII), запалення в стінках судин.

Мета роботи — вивчення процесів формування ЕД під впливом хронічного стресу (ХС).

Матеріали та методи. Обстежено 160 машиністів магістральних локомотивів, яких розділили на 5 груп залежно від стажу роботи й віку. Для порівняння обстежено 100 добровольців, робота яких не пов'язана з впливом стресу. Стан стресорних систем оцінювали за вмістом у крові кортикотропін-релізінг гормону (КРГ), адренкортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу (Кр), кортикостерону (Кс), адреналіну (А) і АГТII. Ступінь ЕД визначали за вмістом у крові ендотеліну I.

Результати та обговорення. Вплив ХС супроводжується етапної реакцією з боку центральних і периферичних ланок стресорних систем. Початок дії стресорних стимулів характеризується активацією стресорних систем, що супроводжується зростанням вмісту в крові КРГ, АКТГ, Кр і Кс. Через 5–7 років настає період адаптації, що характеризується зниженням рівня АКТГ, Кр, Кс в крові, але високими показниками КРГ і А. Третій період, дезадаптація (після 15–17 років впливу ХС), супроводжується повторним і стійким зростанням вмісту в крові АКТГ, Кр, Кс. Ознаки формування ЕД виявлено на всіх етапах впливу ХС. У перші 15–17 років дії стресорних стимулів основну роль у пошкодженні ендотелію судин, імовірно, відіграє активація симпатoadреналової системи, про що свідчать статистично значущі високі концентрації в крові гормонів кори надниркових залоз: Кр, Кс і А. Надалі до цього процесу приєднується ренін-ангіотензин-альдостеронова система, активація якої супроводжується статистично значущим зростанням у крові АГТII.

Висновки. Вплив ХС супроводжується формуванням ЕД. Імовірно, на початкових етапах дії стресорних чинників (15–17 років) у виникненні ЕД основна роль належить активації симпатoadреналової системи, що реалізується через високі концентрації гормонів кори надниркових залоз (Кр, Кс, А). У більш пізній період у підтримці процесів ЕД важливе значення має активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з надлишковою продукцією АГТII.

Ключові слова: хронічний стрес, ангіотензин II, симпатoadреналова система, ендотеліальна дисфункція.

Нині ендотеліальній дисфункції (ЕД) відводять одну з вирішальних позицій у виникненні та перебігу судинної патології, зокрема цереброваскулярної [9]. Під ЕД розуміють порушення функції клітин ендотелію, у результаті яких виникають звуження судин, запалення, підвищення проникності, атеросклероз і тромбоз судин [24, 43]. У судинах головного мозку розлад функції клітин ендотелію супроводжується порушенням судинорозширювальних відповідей і, як наслідок, зниженням мозкового кровоплину. Це призводить до серйозних наслідків у діяльності структур мозку [29, 36, 39].

Усі вивчені чинники ризику розвитку судинних захворювань супроводжуються ЕД [24].

В основі діяльності клітин ендотелію лежить синтез біологічно активних речовин [12, 44]. Ключовий механізм, за допомогою якого ендотелій взаємодіє з клітинами-мішенями, здійснюється за допомогою виробництва оксиду азоту, який має вазодилататорну дію на судини всього мозку, починаючи від великих судин і закінчуючи артеріолами паренхіми [22, 28]. Відомі сьогодні патогенетичні механізми розвитку ЕД зводяться до таких процесів: розвитку окисного стресу (що виникає в результаті порушення балансу між продукцією активних форм кисню, вільних радикалів і механізмами антиоксидантного захисту), негативного впливу ангіотензину II типу (АГТII) і запалення в стінках судин [25, 46]. Слід зазначити, що в судинах мозку виробництво вільних форм кисню значно вище, ніж в інших судинах тіла, що надає цьому механізму розвитку ЕД особливого значення [13, 20]. Найважливіша роль у

Стаття надійшла до редакції 22 квітня 2013 р.

Луцький Ігор Степанович, к. мед. н., доцент кафедри дитячої та загальної неврології факультету інтернатури і післядипломної освіти, керівник клінічної бази
83042, м. Донецьк, вул. Павлоградська, 4
E-mail: lutsky.ig@rambler.ru.

патогенетичних механізмах пошкодження ендотелію судин відводиться АГПІ. Судини мозку особливо чутливі до цього олігопептидного гормону, і велика частина його негативного впливу опосередковується через рецептори ангіотензину I типу (АТІ) [33, 38, 41]. Вплив АГПІ супроводжується різноманітними ефектами, зокрема вазоконстрикцією, активацією окисного стресу й запалення, збільшенням проникності судин мозку, зміною структури судинної стінки [14, 18, 19, 21, 33, 40, 48].

Важливу роль у виникненні та прогресуванні ЕД відіграють процеси запалення. Більшість проведених досліджень свідчать про те, що запалення в основному стає наслідком активації рецепторів АТІ, що призводить до розвитку артеріальної гіпертензії та оксидативного стресу [23, 33, 34, 39, 48].

Стрес, за визначенням Ганса Сельє, — це «загальноадаптивний синдром», який стає відповіддю організму на різні за якістю, але достатні за силою подразники. Основний його вияв — активація вищих (гіпоталамічних) ланок нейрон-гормональних систем, зокрема симпатoadренало-вої (САС), гіпоталамо-нейрогіпофізарної (ГНГС) і гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналової (ГГКС) систем [7]. Це зумовлює розвиток двох видів реакцій: специфічної — з мобілізацією функціональної системи, відповідальної за адаптацію до цього конкретного фактора [5], і неспецифічної, що виникає під впливом будь-якого потужного подразника стандартної активації стрес-реалізаційної системи [7]. Не применшуючи позитивної ролі стресу в реалізації «термінового» етапу адаптації, необхідно зазначити, що тривала активація стрес-реалізаційних механізмів часто призводить до появи негативного, пошкоджувального компонента стрес-реакції. Хронічним виявляється збудження адренергічної й гіпофізарно-адреналової систем, які складають основу стрес-реакції. Унаслідок надзвичайно тривалого й інтенсивного впливу високих концентрацій катехоламінів та інших стресорних гормонів відбувається формування різних стресорних ушкоджень, що становлять основу так званих стресорних захворювань [11].

Розвиток залізничного транспорту тісно пов'язаний з прогресом технічної галузі та супроводжується зростанням швидкості руху поїздів, збільшенням технічної оснащеності локомотивів та засобів управління рухом. Професійна діяльність машиністів магістральних локомотивів (ММЛ) зазнає впливу негативних виробничих чинників, особливо підвищеного тривалого впливу психоемоційної напруги [3, 6, 10, 27]. До стресогенних факторів також зараховують високу від-

повідальність за прийняття рішень, роботу в нічний час, монотонність праці, замкнутість простору, вплив електромагнітних хвиль.

Механізми, що призводять до виникнення ЕД при хронічному стресі (ХС), залишаються недостатньо вивченими.

Мета роботи — вивчення процесів, які викликають пошкодження ендотелію судин під впливом тривалого психоемоційного напруження.

Матеріали та методи

Обстежено 160 ММЛ, робота яких, за визначенням Міжнародної організації праці, одна з найбільш стресогенних. Вони склали основний об'єкт спостереження (ОС). Для зручності оцінки розвитку ЕД, стану САС, ГНГС і ГГКС досліджуваних розподілили на 5 груп залежно від віку і стажу роботи (СР). Першу групу склали 30 ММЛ після закінчення технікуму, вік ($19,3 \pm 0,9$) року, СР до 1 року; другу групу — 39 ММЛ, вік ($27,3 \pm 1,3$) року, СР — від 5 до 7 років; третю групу — 31 ММЛ, вік ($37,3 \pm 1,1$) року, СР — від 14 до 17 років; четверту групу — 30 ММЛ, вік ($47,0 \pm 1,1$) року, СР — від 21 до 24 років; п'яту групу — 30 ММЛ, вік ($56,5 \pm 1,0$) року, СР — від 30 до 34 років. Як групу порівняння (ГП) обстежили 100 практично здорових чоловіків-добровольців, робота яких мало пов'язана з впливом стресогенних чинників (електрики, вантажники, інженери). Осіб ГП розподілили аналогічно до вікових параметрів ММЛ: перша ГП — 20 осіб, вік ($19,6 \pm 0,9$) року; друга ГП — 20 осіб, вік ($26,4 \pm 0,8$) року; третя ГП — 20 осіб, вік ($34,5 \pm 1,2$) року; четверта ГП — 20 осіб, вік ($45,1 \pm 1,0$) року; п'ята ГП — 20 осіб, вік ($55,3 \pm 1,1$) року. Функціональний стан нейрон-гормональних систем оцінювали за вмістом у крові кортикотропін-рилізінг-гормону (КТРГ), адренкортикотропного гормону (АКТГ), ангіотензину II (АГПІІ), кортизолу (Кр), кортикостерону (Кс) і адреналіну (А) методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою наборів фірми DSL (США) і DRG (ФРН); ступінь ЕД оцінювали за вмістом у крові ендотеліну 1 (ЕТ-1) також методом ІФА за допомогою набору фірми DSL (США).

Статистичну обробку інформації здійснювали за допомогою пакета програм «Statistica — 7.0» компанії StatSoft. Для оцінки міжгрупової різниці застосовували непараметричні методи статистики: для двох незалежних груп використовували критерій Манна-Уїтні, для кількох незалежних груп — критерій Фрідмана ANOVA і Кендал. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$. Результати представлені у вигляді ($M \pm m$).

Таблиця 1

Вміст ЕТ-1 у групах ММЛ та у групах порівняння

Показник		Групи				
		1-а	2-а	3-я	4-а	5-а
ЕТ-1 фмоль/л	ОС	7,76 ± 1,61	8,46 ± 1,69	12,76 ± 2,24**	8,55 ± 1,89**	10,92 ± 2,07**
	ГП	6,30 ± 0,91	6,74 ± 0,91	6,81 ± 0,71	6,61 ± 0,71	6,61 ± 0,71

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ порівняно з відповідною ГП.

Результати та обговорення

Як показано в наших попередніх публікаціях [1, 2], вплив ХС супроводжується етапною реакцією центральних і периферичних ланок СС. Початок дії стресогенних чинників характеризується активацією СС, що супроводжується зростанням продукції гормонів центральної й периферичної ланок ГНГС. Зазначений період триває 2–3 роки, і за характером перебігу процесів цьому етапу притаманні аналогічні реакціям, що виникають під впливом «гострого» стресу [13, 36, 37]. У цей час в 1-й групі ОС реєструється збільшення продукції КТРГ ((1,35 ± 0,175) пмоль/л у ММЛ і (0,87 ± 0,015) пмоль/л у ГП, $p < 0,05$), АКТГ ((41,2 ± 0,175) пмоль/л у ММЛ і (26,6 ± 2,7) пмоль/л у ГП, $p < 0,05$), а також гормонів кори надниркових залоз — Кр, Кс, А порівняно з 1-ю ГП. Другий період, або період адаптації, настає через 5–7 років дії стресогенних чинників, він характеризується зниженням вмісту АКТГ, Кс і Кр у 2-й групі ММЛ до рівнів 2-ї ГП. Однак слід наголосити, що в цей період зберігається активність гіпоталамічних структур у продукції КТРГ у відповідь на продовження дії стресорних чинників. Це може свідчити про те, що КТРГ не лише бере участь у стимуляції продукції АКТГ еозинофільними клітинами передньої долі гіпофіза, а й володіє ширшим спектром дії, зокрема впливає на трофічні функції нейронів, когнітивні процеси [31, 42]. Третій період, що настає після 14–17 років, — дезадаптація — супроводжується повтор-

ною активацією центральної та периферичної ланок стресорної системи, при цьому, незважаючи на повільне зниження вмісту КТРГ ((1,117 ± 0,018) пмоль/л у 3-й групі ОС і (0,910 ± 0,016) пмоль/л у 3-й ГП, $p > 0,05$), рівні АКТГ у ММЛ у 2 рази перевищували значення в ГП ((53,5 ± 6,0) проти (26,4 ± 1,6) пмоль/л, $p < 0,05$), що свідчить про підключення до реакції на стресогенні стимули інших структур мозку, можливо, з утворенням вогнищ стійкої патологічної детермінанти, що підтримує і посилює ефекти стресогенних стимулів через лімбічні структури, ядра гіпофіза й гіпоталамуса.

У процесі дослідження як маркер ЕД визначали вміст ЕТ-1 — загальновизнаного показника порушення функції ендотелію судин [4, 8, 30, 45]. Як видно з табл. 1, уже в 1-й групі ОС відзначається зростання вмісту ЕТ-1 на 23% порівняно з 1-ю ГП, і хоча це зростання статистично незначуще, сам факт збільшення вмісту ЕТ-1 свідчить про запуск механізмів формування ЕД. У цій же групі фіксується активність САС, на що вказують підвищені показники рівнів гормонів кори надниркових залоз: Кр на 26% і Кс на 29% порівняно з 1-ю групою ГП (табл. 2).

У періоді адаптації (СР 5–7 років), незважаючи на зниження активності центральних ланок СС, відзначається статистично значуще підвищення вмісту А, кількість якого в 2-й групі ММЛ в 1,4 разу більша, ніж у 2-й ГП (див. табл. 2), що свідчить про тривання активації САС. У цей період зберігається

Таблиця 2

Вміст А, Кр і Кс у групах ММЛ та у групах порівняння

Показник		Групи				
		1-а	2-а	3-я	4-а	5-а
А, пкг/мл	ОС	22,64 ± 1,92	28,69 ± 1,66*	27,64 ± 2,15*	23,37 ± 1,95	37,14 ± 4,96*
	ГП	22,05 ± 1,78	20,90 ± 1,85	20,24 ± 1,88	19,54 ± 1,29	20,81 ± 1,58
Кр, нмоль/л	ОС	433,3 ± 39,8*	355,4 ± 26,7	431,7 ± 30,8*	474,6 ± 33,5*	434,9 ± 30,2*
	ГП	343,0 ± 24,0	362,3 ± 28,7	363,1 ± 27,5	334,7 ± 25,8	357,5 ± 28,3
Кс, нмоль/л	ОС	17,04 ± 0,98*	14,84 ± 0,83	18,15 ± 0,85*	20,37 ± 1,12*	21,26 ± 1,09*
	ГП	13,38 ± 0,55	15,49 ± 0,84	14,14 ± 0,61	14,61 ± 0,49	14,62 ± 0,38

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з відповідною ГП.

Таблиця 3

Вміст АГТП у групах ММЛ та у групах порівняння

Показник	Групи					
	1-а	2-а	3-я	4-а	5-а	
АГТП пг/мл	ОС	13,87 ± 7,7	12,93 ± 7,75	15,59 ± 7,43	27,48 ± 7,74*	30,60 ± 7,89**
	ГП	14,05 ± 0,93	14,08 ± 0,93	13,46 ± 0,94	14,22 ± 0,88*	13,76 ± 0,85**

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ порівняно з відповідною групою порівняння.

тенденція до продовження зростання рівня ЕТ-1, і хоча цей процес не досягає рівня статистичної значущості, вміст ЕТ-1 у 2-й групі ОС на 25% вищий, ніж у відповідній ГП. Можливо припустити, що на початкових етапах дії ХС активація САС може відігравати певну роль у ініціалізації процесів розвитку ЕД, що узгоджується з наявними літературними даними [16, 24, 41, 47].

Надалі, починаючи з 3-ї групи ОС, підвищення вмісту ЕТ-1 досягає статистичної значущості ($p < 0,01$). Ця тенденція зберігається в 4-й і 5-й групах. У цей самий період (3-я група ОС) намічається зростання кількості АГТП у сироватці крові (табл. 3) як ознака активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Статистичної значущості цей ріст набуває у 4-й і 5-й групах ОС порівняно з аналогічними ГП. Логічно припустити, що в цей період саме АГТП визначає розвиток і перебіг процесу ЕД в умовах впливу ХС.

Висновки

1. Ендотеліальна дисфункція — один із патогенетичних механізмів реагування організму на

вплив хронічного стресу. Перші ознаки розвитку ендотеліальної дисфункції виявляються вже в початковому періоді дії стресогенних стимулів. Імовірно, на початкових етапах впливу хронічного стресу певну роль у порушенні функції ендотеліальних клітин відіграє активація симпатoadреналової системи, що підтверджується зростанням вмісту в крові гормонів кори надниркових залоз (кортизолу й кортикостерону) і надалі підкріплюється збільшеною продукцією А. У періоді дезадаптації (після 15—17 років дії хронічного стресу) основної ваги в підтримці процесів ендотеліальної дисфункції набуває ренін-ангіотензин-альдостеронова система, доказом чого слугує статистично значуще збільшення продукції ангіотензину II типу.

2. Отримані дані дозволяють глибше зрозуміти патологічні процеси, які відбуваються в судинній системі за тривалого впливу стресогенних чинників, що дасть змогу більш раціонально підходити до питань профілактики і, за необхідності, вживати патогенетично зумовлені лікувальні заходи.

Література

1. Луцкий И.С., Евтушенко С.К. Состояние стресс-реализующих систем и эндотелиальная дисфункция при воздействии длительного производственного напряжения // Украинский медицинский альманах. — 2010, №4 — С. 72—74.
2. Луцкий И.С. Особенности функционирования стрессорных систем в условиях длительного стресса // Сборник научных работ співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупіка — 2011. — Вип. 20, книга 2. — С. 305—311.
3. Люлько О.М., Івасенко В.М., Степаненко Л.В. Медицинский контроль за безопасностью движения // Медицина залізничного транспорту України. — 2008. — № 23. — С. 86—89.
4. Лямина С.В., Ребров А.П., Лямина Н.П., Сенчихин В.Н. Диагностически значимые маркеры эндотелиальной дисфункции у молодых молодых возраста с артериальной гипертензией // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 59—65.
5. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений миокарда. — М., 1984. — 272 с.
6. Остапчук В.М., Тубольцев О.М., Кочуев Г.І. Медичні аспекти безпеки руху на швидкісних залізничних магістралях. Надійність людини — сучасний погляд на проблему // Медицина залізничного транспорту України. — 2002. — № 3. — С. 10—12.
7. Пшенникова М.Л. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патология, физиология и экспериментальная терапия. — 2000. — № 3. — С. 20—26.
8. Ройтман А.П., Танхилевич Б.М., Долгов В.В., Яковлев В.Н. Динамика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции при лечении больных с нестабильной стенокардией // Клиническая медицина. — 2012. — Т. 90, № 9. — С. 43—46.
9. Танащян М.М., Суслина В.Г., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеро-

- склеротического поражения сонных артерий // Неврологический вестник. — 2007. — Т. XXXIX, вып. 1. — С. 12—16.
10. Тонкова Е.А., Нифантов В.А., Зуева Л.В. «Синдром здорового рабочего» у машинистов локомотивов // Мат-лы I Международной конференции «Актуальные вопросы железнодорожной медицины». — М., 2004. — С. 110—112.
 11. Шабалин А.В., Гуляева Е.Н., Мышкин С.В. и др. Роль психологического стресса в развитии эссенциальной артериальной гипертензии // Бюллетень СО РАМН. — 2004. — № 4 (114). — С. 1—6.
 12. Andresen J.J., Shafi N.I., Bryan R.M. Endothelial influences on cerebrovascular tone // J. Appl. Physiol. — 2006. — Vol. 100. — P. 318—327.
 13. Vaumbach G.L., Sigmund C.D., Didion S.P., Faraci F.M. Hypertrophy of cerebral arterioles in mice deficient in expression of the gene for CuZn superoxide dismutase // Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 1850—1855.
 14. Benigni A., Cassis P., Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging // EMBO Mol. Med. — 2010. — Vol. 2. — P. 247—257.
 15. Brasier A.R. The nuclear factor- κ B-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation // Cardiovasc. Res. — 2010. — Vol. 86. — P. 211—218.
 16. Bruno M.R., Ghiadoni L., Seravalle G. et al. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease // Front Physiol. (online). — 2012. — Vol. 3. — P. 284.
 17. Bruno R.M., Sudano I., Ghiadoni L. et al. Interactions Between Sympathetic Nervous System and Endogenous Endothelin in Patients With Essential Hypertension // Hypertension. — 2011. — Vol. 57. — P. 79—84.
 18. Capone C., Faraco G., Park L. et al. The cerebrovascular dysfunction induced by slow pressor doses of angiotensin II precedes the development of hypertension // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2011. — Vol. 300. — P. H397—H407.
 19. Chrissobolis S., Faraci F.M. Sex differences in protection against angiotensin II-induced endothelial dysfunction by manganese superoxide dismutase in the cerebral circulation // Hypertension. — 2010. — Vol. 55. — P. 905—910.
 20. Chrissobolis S., Faraci F.M. The role of oxidative stress and NADPH oxidase in cerebrovascular disease // Trends Mol. Med. — 2008. — Vol. 14. — P. 495—502.
 21. Chrissobolis S., Zhang Z., Kinzenbaw D.A. et al. Receptor activity-modifying protein-1 augments cerebrovascular responses to calcitonin gene-related peptide and inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction // Stroke. — 2010. — Vol. 41. — P. 2329—2334.
 22. Cipolla M.J., Bullinger L.V. Reactivity of brain parenchymal arterioles after ischemia and reperfusion // Microcirculation. — 2008. — Vol. 15. — P. 495—501.
 23. Didion S.P., Kinzenbaw D.A., Schrader L.I., Y. Chu, Faraci F.M. Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II-induced vascular dysfunction // Hypertension. — 2009. — Vol. 54. — P. 619—624.
 24. Faraci F.M. Protecting against vascular disease in brain // AJP — Heart. — 2011. — Vol. 300, N 5. — P. H1566—H1582.
 25. Faraci F.M., Didion S.P. Vascular protection: superoxide dismutase isoforms in the vessel wall // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2004. — Vol. 24. — P. 1367—1373.
 26. Feodorova Y.N., Sarafian V.S. Psychological stress-cellular and molecular mechanisms // Folia. Med. (Plovdiv). — 2012. — Vol. 54, N 3. — P. 5—13.
 27. Gasperin D., Netuveli G., Dias-da-Costa J.S., Pattussi M.P. Effect of psychological stress on blood pressure increase: a meta-analysis of cohort studies // Cad. Saúde Pública. — 2009. — Vol. 25, N 4. — P. 715—726.
 28. Geddaya A., Shimosato T., Tawa M. et al. Comparison of endothelium-related responses to nucleotides of dog and monkey cerebral arteries // J. Pharmacol. Sci. — 2010. — Vol. 112. — P. 378—381.
 29. Iadecola C., Davisson R.L. Hypertension and cerebrovascular dysfunction // Cell. Metab. — 2008. — N 7. — P. 476—484.
 30. Kissel C.K., Anderson T.J. Role of endothelin-1 and endothelial dysfunction in prehypertension // Can. J. Cardiol. — 2012. — Vol. 28, N 3. — P. 251—253.
 31. Koutmani Y., Politis P.K., Elkouris M. et al. Corticotropin-releasing hormone exerts direct effects on neuronal progenitor cells: implications for neuroprotection // Mol. Psychiatry. — 2013. — Vol. 18, N 3. — P. 300—307.
 32. Kuklinska A.M., Mroczko B., Musial W.J. Endothelial dysfunction and sympathetic nervous system activation in young patients with essential arterial hypertension and without hypercholesterolaemia // Acta Cardiol. — 2010. — Vol. 65, N 5. — P. 535—540.
 33. MacKenzie A. Endothelium-derived vasoactive agents, AT1 receptors and inflammation // Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 131, N 2. — P. 187—203.
 34. Marchesi C., Paradis P., Schiffrin E.L. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation // Trends. Pharmacol. Sci. — 2008. — Vol. 29. — P. 367—374.
 35. Marković V.M., Čupić Ž., Vukojević V., Kolar-Anić L. Marković V.M. Predictive modeling of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis response to acute and chronic stress // Endocr. J. — 2011. — Vol. 58, N 10. — P. 889—904.
 36. Marshall R.S., Lazar R.M. Pumps, aqueducts, and drought management. Vascular physiology in vascular cognitive impairment // Stroke. — 2011. — Vol. 42. — P. 221—226.
 37. McEwen B.S. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain // Physiol. Rev. — 2007. — Vol. 87, N 3. — P. 873—904.
 38. Modrick M.L., Didion S.P., Sigmund C.D., Faraci F.M. Role of oxidative stress and AT1 receptors in cerebral vascular dysfunction with aging // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2009. — Vol. 296. — P. H1914—H1919.
 39. Monet-Lepretre M., Gosele C., Baron-Menguy C. et al. Cerebrovascular dysfunction and microcirculation rarefaction precede white matter lesions in a mouse genetic model of cerebral ischemic small vessel disease // J. Clin. Invest. — 2010. — Vol. 120. — P. 433—445.
 40. Saavedra J.M., Sanchez-Lemus E., Benicky J. Blockade of brain angiotensin II AT1 receptors ameliorates stress, anxiety, brain inflammation and ischemia: therapeutic implications // Psychoneuroendocrinology. — 2011. — Vol. 36. — P. 1—18.
 41. Schäfer S.C., Pellegrin M., Wyss C. et al. Intravital microscopy reveals endothelial dysfunction in resistance arterioles in Angiotensin II-induced hypertension // Hypertens. Res. — 2012. — Vol. 35, N 8. — P. 855—861.
 42. Silberman Y., Matthews R.T., Winder D.G.

- A corticotropin releasing factor pathway for ethanol regulation of the ventral tegmental area in the bed nucleus of the stria terminalis // *J. Neurosci.* — 2013. — Vol. 33, N 3. — P. 950—960.
43. Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // *Physiol. Rev.* — 2004. — Vol. 84. — P. 1381—1478.
44. Toda N., Ayajiki K., Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances // *Pharmacol. Rev.* — 2009. — Vol. 61. — P. 62—97.
45. Tyrcinska A.M., Mroczko B., Musial W.J. et al. Blood pressure in relation to neurogenic, inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers in patients with treated essential arterial hypertension // *Adv. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 56, N 1. — P. 80—87.
46. Wassman S., Wassmann K., Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 44. — P. 381—386.
47. Zhang J., Chen B.Y., Han J.Y. et al. Role of sympathetic nerve activity and arterial endothelial function in pathogenesis of hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* — 2007. — Vol. 30, N 6. — P. 437—441.
48. Zhang M., Mao Y., Ramirez S.H. et al. Angiotensin II induced cerebral microvascular inflammation and increased blood-brain barrier permeability via oxidative stress // *Neuroscience.* — 2010. — Vol. 171. — P. 852—858.

И.С. Луцкий¹, Л.В. Лютикова², Е.И. Луцкий²

Ангиотензин II и симпатoadренальная система как факторы формирования эндотелиальной дисфункции при воздействии хронического стресса

¹Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

²ГУ «Дорожная клиническая больница станции Донецк ГП «Донецкая железная дорога», г. Донецк

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — важнейший фактор повреждения сосудистой стенки и развития цереброваскулярной патологии. Наиболее значимыми механизмами формирования ЭД являются оксидативный стресс, негативное воздействие ангиотензина II типа (АГТII), воспаление в стенках сосудов.

Цель работы — изучение процессов формирования ЭД при воздействии хронического стресса (ХС).

Материалы и методы. Обследовано 160 машинистов магистральных локомотивов, которые были разделены на 5 групп в зависимости от стажа работы и возраста. В качестве сравнения обследовано 100 добровольцев, работа которых не связана с воздействием стресса. Состояние стрессорных систем оценивали по содержанию в крови кортикотропин-релизинг гормона (КРГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола (Кр), кортикостерона (Кс), адреналина (А) и АГТII. Степень ЭД определяли по содержанию в крови эндотелина I.

Результаты и обсуждение. Воздействие ХС сопровождается этапной реакцией со стороны центральных и периферических звеньев стрессорных систем. Начало действия стрессорных стимулов характеризуется активацией стрессорных систем, что сопровождается ростом содержания в крови КРГ, АКТГ, Кр и Кс. Спустя 5—7 лет наступает период адаптации, характеризующийся снижением уровня АКТГ, Кр, Кс в крови, но высокими показателями КРГ и А. Третий период, дезадаптация (после 15—17 лет воздействия ХС), сопровождается повторным и стойким ростом содержания в крови АКТГ, Кр, Кс. Признаки формирования ЭД обнаружены на всех этапах воздействия ХС. В первые 15—17 лет действия стрессорных стимулов основную роль в повреждении эндотелия сосудов, вероятно, играет активация симпатoadренальной системы, о чем свидетельствуют статистически значимые высокие концентрации в крови гормонов коры надпочечников: Кр, Кс и А. В дальнейшем к этому процессу присоединяется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, активация которой сопровождается статистически значимым ростом в крови АГТII.

Выводы. Воздействие ХС сопровождается формированием ЭД. Вероятно, на начальных этапах действия стрессорных факторов (15—17 лет) в возникновении ЭД основная роль принадлежит активации симпатoadренальной системы, что реализуется через высокие концентрации гормонов коры надпочечников (Кр, Кс, А). В более поздний период в поддержании процессов ЭД важное значение имеет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с избыточной продукцией АГТII.

Ключевые слова: хронический стресс, ангиотензин II, симпатoadренальная система, эндотелиальная дисфункция.

I.S. Lutskiy¹, L.V. Liutykova², I.I. Lutskiy²

Angiotensin II and the sympathoadrenal system as factors of formation of endothelial dysfunction under exposure of chronic stress

¹Donetsk National Medical University named after Maxim Gorkii, Ukraine

²SI «Railroad Clinical Hospital of Donetsk Station SE «Donetsk Railroad», Donetsk, Ukraine

Endothelial dysfunction (ED) is the major factor of the vessel wall damaging and the development of cerebrovascular diseases. Oxidative stress, negative effects of angiotensin type II (AGTII), inflammation in the walls of blood vessels are the most important mechanisms of the ED formation.

Objective. To study the processes of ED formation under the influence of chronic stress (CS).

Materials and methods. We investigated 160 drivers of mainline locomotives, who have been divided into five groups based on length of service and age. The comparison group included 100 volunteers whose work was not related to the stress impact. The condition of the stress systems has been assessed by levels of corticotropin—releasing hormone (CRH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol (Cr), corticosterone (Cs), adrenalin (A) and AGTII in the blood. The ED degree was assessed by blood endotheline I levels.

Results and discussion. The impact of CS is accompanied with a step-wise reaction of the central and peripheral parts of stress systems. The beginning of stress stimuli is characterized with the activation of stress systems, accompanied with the increase of blood levels of CRH, ACTH, Cr and Cs. The adaptation period starts for 5—7 years, it is characterized with the decrease of blood ACTH, Cr, Cs levels, but with high levels of CRH and A. The third period, disadaptation (after 15—17 years of exposure to CS), is accompanied by repetitive and persistent increase of blood levels of ACTH, Cr, Cs. The signs of ED formation were found on all stages of the MS impact. Probably in the first 15—17 of the impact of stress stimuli, activation of the sympathoadrenal system plays the basic role in the disturbances of vascular endothelium, which is evident from the significantly high concentrations of adrenal cortical hormones in blood: Cr, Cs and A. The renin-angiotensin-aldosterone system joins to this process further, its activation is accompanied with the significant increase of blood AGTII.

Conclusions. The effects of CS is accompanied with the formation of ED. Probably, on the initial stages of the stressor factors' impact (15—17 years), the activation of the sympathoadrenal system plays the basic role in the ED development, which is realized via the high concentrations of adrenal cortical hormones in blood: Cr, Cs and A. In the later period, activation of renin-angiotensin-aldosterone system with excessive AGTII production has an important significance for the maintenance of ED processes.

Key words: chronic stress, angiotensin II, sympathoadrenal system, endothelial dysfunction.