

ХРОНИЧЕСКОЕ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ И ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМЫХ ФАКТОРОВ У МАШИНИСТОВ МАГИСТРАЛЬНЫХ ЛОКОМОТИВОВ И ИХ СВЯЗЬ С РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ МИОКАРДА

Луцкий И.С.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», Донецк, e-mail: contact@dnmu.ru

Цель исследования: определить влияние факторов хронического психосоциального стресса (ХПСС) на ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) у машинистов магистральных локомотивов и помощников машинистов (ММЛ). Обследовали 151 ММЛ и 100 здоровых добровольцев в качестве контроля. Определяли среднесуточные значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Методом эхокардиографии измеряли размеры межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). Вычисляли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛ), относительную толщину стенки ЛЖ (ОТСЛЖ). Определяли содержание гормонов стресса (ГС): аденокортикотропного гормона и кортизола. Измеряли концентрацию в сыворотке крови оксида азота (NO) и эндотелина 1 (ЕТ-1). Подтверждением активности стрессорной системы явилось стойкое повышение содержания в крови ГС. Хроническое действие стрессоров сопровождалось формированием эндотелиальной дисфункции (ЭД) со снижением секреции NO и повышением выработки ЕТ-1. Отметили рост показателей САД и ДАД у ММЛ, что коррелировало с длительностью влияния факторов ХПСС. После 5–7 лет действия ХПСС наблюдали увеличение размеров МЖП, ЗСЛЖ, а также значений ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТСЛЖ. Гипертрофию ЛЖ выявили у 21 ММЛ и у 2 представителей контроля ($\chi^2=8,12$; $p=0,0044$). Концентрический тип ремоделирования наблюдали у 40 ММЛ и у 8 представителей контроля ($\chi^2=8,45$; $p=0,0036$). Концентрическую гипертрофию миокарда выявили у 13 ММЛ ($\chi^2=7,89$; $p=0,0050$), эксцентрическую – у 12 ММЛ и у 1 человека в контроле ($\chi^2=5,03$; $p=0,0249$). Действие ХПСС сопровождается ремоделированием миокарда ЛЖ. Ведущая роль принадлежит артериальной гипертензии, вызванной высоким содержанием ГС. Определенное влияние на ремоделирование миокарда оказывает ЭД с низкой биодоступностью NO.

Ключевые слова: хронический психосоциальный стресс, ремоделирование миокарда, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия

CHRONIC STRESS-INDUCED CHANGES IN NEUROHUMORAL AND ENDOTHELIUM-DEPENDENT FACTORS IN DRIVERS OF MAINLINE LOCOMOTIVES AND THEIR CONNECTION WITH MYOCARDIAL REMODELING

Lutskyi I.S.

SEO HPE «Donetsk National Medical University named after M. Gorky», Donetsk, e-mail: contact@dnmu.ru

Define the effect of chronic psychosocial stress factors (CPSF) on left ventricle (LV) myocardial remodeling among railroad engineers (RRE). 151 RRE and 100 healthy volunteers were examined. The mean daily values of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure determined. Echocardiography used to measure the size of the interventricular septum (IVS) and posterior LV wall (PLVW). We calculated the mass of LV myocardium (MLVM), LV mass index (LVMI), the relative thickness of the LV wall (RTLWV). We determined the content of stress hormones (SH): adrenocorticotrophic hormone and cortisol. Serum concentrations of nitrogen oxide (NO) and endothelin 1 (ET-1) were measured. The confirmation of stress system activity was a persistent elevation in blood SH. The chronic effect of stressors accompanied by endothelial dysfunction (ED) formation with decreased of NO secretion and increased ET-1 production. We noted an increase of SBP and DBP in MLD, which correlated with CPSF influence duration. After 5-7 years CPSF action observed an increase in the size of IVS, PLVW and values of MLVM, LVMI, RTLWV. LV hypertrophy revealed in 21 RRE and 2 control representatives ($\chi^2=8,12$; $p=0,0044$). Concentric type of remodeling was observed in 40 RRE and 8 control representatives ($\chi^2=8,45$; $p=0,0036$). Concentric myocardial hypertrophy revealed in 13 RRE ($\chi^2=7,89$; $p=0,0050$), eccentric in 12 RRE and in 1 control person ($\chi^2=5,03$; $p=0,0249$). CPSF action accompanied by LV myocardial remodeling. The leading role belongs to arterial hypertension caused by high SH. The certain influence on myocardial remodeling has low bioavailability NO ED.

Keywords: chronic psychosocial stress, myocardial remodeling, endothelial dysfunction, arterial hypertension

Актуальность. За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в исследовании сердечно-сосудистых эффектов стресса [1]. Показана роль стресса как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2], влияния стресса на смертность от цереброваскулярной патологии [3]. Остаются недостаточно изученными патофизиологические механизмы, посредством которых факторы стресса оказывают негативное действие на сердечно-сосудистую систему. С этих позиций представляет интерес рассмотрение роли хронического психосоциального стресса (ХПСС) в процессах ремоделирования миокарда.

Цель исследования: определить особенности ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) у машинистов магистральных локомотивов (ММЛ) и помощников машинистов (ПМ), подверженных действию факторов ХПСС.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта, подверженного действию ХПСС, обследовали 151 ММЛ и ПМ. Реакцию на действие факторов стресса оценивали с использованием шкалы психологического стресса PSM-25 (Lemure L. et al., 1990). В исследование включали ММЛ и ПМ с показателями психологической напряженности выше среднего (больше 100 баллов). Сформировано 5 групп (гр.) ММЛ и ПМ в зависимости от возраста и стажа работы (СР) как показателя длительности действия факторов ХПСС. Группу 1 составили 28 ММЛ и ПМ, возраст $19,12 \pm 0,89$ (СР до 1 года); группу 2 – 28 ММЛ и ПМ, возраст $27,54 \pm 1,18$ (СР 5–7 лет); группу 3 – 29 человек, возраст $37,41 \pm 1,09$ (СР 14–17 лет); группу 4 – 28 ММЛ и ПМ, возраст $46,37 \pm 1,06$ (СР 21–24 года) и группу 5 – 28 человек, возраст $56,51 \pm 1,02$ (СР 30–34 года). В качестве контроля обследовали 100 практически здоровых мужчин-добровольцев, составивших контрольный контингент (КК) с низкими показателями психологической напряженности (менее 100 баллов). КК был распределен на группы, идентичные по возрастным параметрам ММЛ и ПМ: группа 1 – 20 человек, возраст $19,62 \pm 0,87$; группа 2 – 20 добровольцев, возраст $26,42 \pm 0,78$; группа 3 – 20 мужчин, возраст $34,52 \pm 1,19$; группа 4 – 20 человек, возраст $45,09 \pm 1,05$ и группа 5 – 20 добровольцев, возраст $55,34 \pm 1,10$.

Динамику среднесуточного артериального давления (АД) в группах изучали методом холтеровского мониторирования АД с помощью аппарата «Кардиотехника 04» производства фирмы «ИНКАРТ», Россия. Использовали среднесуточные показатели суточного мониторирования систолического артериального давления (САД) и суточного мониторирования диастолического артериального давления (ДАД). Число измерений АД в течение суток было не менее 50, данные АД анализировались в случае не менее 85% достоверных измерений.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате VIVID – 3 компании GE (США) с использованием кардиологического датчика с частотой 3,5 МГц. Измерения толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП_д), задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖ_д), конечно-диастолического размера (КДР) левого желудочка проводились в соответствии с рекомендациями Американского комитета специалистов по эхокардиографии (ASE). Расчет массы миокарда левого желудочка осуществляли по формуле L.E. Teicholz с соавт. (1976): $ММЛЖ = 0,8(1,04([МЖП+ЗСЛЖ_д+КДР_д]^3 - (КДР_д)^3)) + 0,6гр$. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) вычисляли по формуле: $ИММЛЖ = ММЛЖ/S$ (S – площадь поверхности тела, м²). Относительную толщину стенки левого желудочка (ОТСЛЖ) рассчитывали по формуле: $ОТСЛЖ=(ТМЖП_д+ТЗСЛЖ_д)/КДР$.

Активность центральной стрессорной системы (СС) оценивали по уровню в крови адренкортикотропного гормона (АКТГ); функциональное состояние периферического отдела СС изучали по содержанию кортизола (Кр). Применяли метод иммуноферментного анализа (ИФА). Также методом ИФА определяли содержание в сыворотке крови эндотелина-1 (ЕТ-1), мозгового натрийуретического пептида (BNP) и предсердного натрийуретического пептида (proANP).

О концентрации в крови оксида азота (NO) судили по уровню его стабильного метаболита нитрит-аниона (NO₂⁻) с применением реактива Грисса. Показатели биохимической реакции регистрировали на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 546 нм.

Статистическую обработку проводили с помощью программы «Statistica-10.0» 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. Для качественных признаков рассчитывали критерий χ^2 Пирсона. Анализ связи (корреляции) двух признаков определяли методом Спирмена. Во всех статистических тестах в качестве критерия статистической достоверности рассматривали уровень значимости более 95% ($p < 0,05$). Результаты представлены в виде медианы (10–90-й процентиля) (Me (P₁₀-P₉₀)).

Результаты исследования и их обсуждение. Для объективизации реакции стрессорной системы на действие факторов ХПСС исследовали содержание в крови у ММЛ и ПМ гормонов стресса (ГС): АКТГ и Кр. В гр. 1 машинистов и помощников машинистов наблюдали статистически значимое повышение уровней ГС как центрального (АКТГ), так и периферического звена (Кр) СС (табл. 1). Через 5–7 лет отметили снижение содержания гормонов стресса до уровней, близких к значениям в гр. 2 контроля, вероятно, как следствие включения механизмов отрицательной обратной связи, адаптации к действию стрессоров с

переходом регуляции гомеостаза на новый уровень. Спустя 12–15 лет (в гр. 3 ММЛ и ПМ) наблюдали повторный статистически значимый рост уровней гормонов стресса, который удерживался до окончания исследования (гр. 4 и гр. 5) и, с нашей точки зрения, был связан с нарушением механизмов отрицательной обратной связи и срывом процессов адаптации [4].

Таблица 1

Сравнение содержания гормонов стресса у ММЛ и ПМ и группах КК (Me (P₁₀–P₉₀))

Показатель		Группы				
		1-я Me (P ₁₀ –P ₉₀)	2-я Me (P ₁₀ –P ₉₀)	3-я Me (P ₁₀ –P ₉₀)	4-я Me (P ₁₀ –P ₉₀)	5-я Me (P ₁₀ –P ₉₀)
АКТГ, пм/л	ММЛ и ПМ	41,07* (17,3–106,7)	17,09 (7,2–44,6)	49,9* (16,5–101,0)	40,4* (15,5–127,4)	42,1* (16,9–126,5)
	КК	27,9 (15,7–36,8)	27,3 (11,2–36,9)	24,6 (17,2–35,6)	29,3 (15,3–41,3)	27,9 (13,2–36,8)
Кр, нм/л	ММЛ и ПМ	457,5* (216–516)	360,7 (181–530)	422,8* (325–589)	522,1** (185–755)	444,5* (272–667)
	КК	335,6 (262–429)	352,1 (287–466)	395,3 (269–428)	335,4 (304–365)	358,6 (303–412)

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01

Учитывая большое значение в патофизиологических механизмах ремоделирования миокарда показателей системного АД [5] и функционального состояния эндотелия сосудов, всем участникам исследования проведено суточное мониторирование АД, оценена секреция эндотелиальных вазорегуляторов (NO, ET-1). Всем обследованным определяли биохимические маркеры миокардиальной дисфункции (proANP, BNP) [6].

Как видно из таблицы 2, уже в гр. 1 ММЛ и ПМ показатели САД и ДАД были статистически значимо выше значений в гр. 1 контроля. В гр. 2 машинистов и помощников машинистов, в которой наблюдали снижение активности стрессорной системы, отсутствовала разница в показателях САД и ДАД с контролем. Начиная с гр. 3 получили статистически значимую разницу в показателях АД с гр. 3 контроля, что совпало с периодом второй волны активации стрессорной системы. В дальнейшем темпы роста значений САД и ДАД у ММЛ и ПМ были статистически значимо выше в сравнении с группами контроля. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что число ММЛ и ПМ с АГ растет с увеличением длительности пребывания в условиях действия факторов ХПСС. Об этом свидетельствуют и результаты проведенного корреляционного анализа, которые указывают на тесную связь между уровнями САД и ДАД и длительностью действия ХПСС (R=0,62, p<0,0001 и R=0,61, p<0,0001 соответственно) у машинистов и помощников машинистов.

Таблица 2

Сравнение показатели САД и ДАД в группах ММЛ и ПМ и контроле (Me (P₁₀–P₉₀))

Показатель		Группы				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
САД, мм рт. ст.	ММЛ и ПМ	126* (118–140)	134 (124–150)	135*** (124–147)	137*** (124–155)	140,5*** (124–155)
	КК	117 (106–125)	116,5 (113–127)	122 (112–124)	118 (111–134)	121 (116–128)
ДАД, мм рт. ст.	ММЛ и ПМ	72* (62–82)	76 (63–93)	85*** (71–100)	90*** (77–99)	93,5*** (76–104)
	КК	65 (57,5–74)	72,5 (58,5–80)	67 (62–77)	73 (61,5–82)	71,5 (62,5–79)

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,0001$

Важная роль в ремоделировании принадлежит процессам эндотелиальной дисфункции (ЭД) [7]. Дисбаланс в продукции вазорегуляторов наблюдали уже в начале исследования. Так, в гр. 1, гр. 2 и гр. 3 ММЛ и ПМ отмечается активная секреция вазодилатора NO_2 (табл. 3), что, вероятно, связано с реакцией на вазоконстрикцию, вызванную хроническим избытком глюкокортикоидных гормонов и их способностью воздействовать на киназозависимые рецепторы гладких мышц сосудов и их сокращением [8]. Кроме того, избыток кортизола способствует развитию артериальной гипертензии (АГ), нарушая гомеостаз натрия в почках, активируя минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы [9]. Наше предположение согласуется с экспериментальными исследованиями Т. Bruder-Nascimento с соавт. (2015), согласно которым хроническое действие стрессоров способствовало индукции ферментов, катализирующих образование NO у мышей в ответ на формирующуюся АГ [10].

Таблица 3

Сравнение содержания NO_2 , ET-1 и натрийуретических пептидов в группах ММЛ и ПМ и в контроле (Ме (P₁₀-P₉₀))

Показатель		Группы				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
NO_2 , мкмол/л	ММЛ и ПМ	7,45*** (4,88–11,12)	8,16*** (6,28–19,67)	8,06*** (4,08–10,96)	5,7 (3,41–6,93)	3,3** (2,1–5,12)
	КК	4,55 (4,33–4,68)	4,52 (4,23–4,7)	4,53 (4,38–4,73)	4,53 (4,29–4,82)	4,43 (4,33–4,59)
ET-1, фмоль/л	ММЛ и ПМ	7,33 (4,65–11,71)	8,46 (3,28–15,78)	9,34 (5,82–19,73)	21,36* (8,83–33,77)	12,3** (5,38–95,31)
	КК	6,01 (5,39–7,57)	6,89 (5,16–8,15)	6,99 (4,53–8,92)	6,34 (5,4–8,19)	6,66 (4,81–8,28)
BNP, пг/мл	ММЛ и ПМ	28,14 (10,2–43,2)	34,76*** (13,7–57,1)	37,58** (7,31–61,9)	28,79*** (14,6–58,2)	27,32* (18,5–35,3)
	КК	22,32 (16,4–27,9)	23,39 (17,7–27,4)	22,44 (16,7–26,6)	22,52 (15,4–29,02)	21,93 (17,9–27,9)
ргоANP, пг/мл	ММЛ и ПМ	17,23 (10,28–29,1)	19,68* (9,52–30,52)	21,03* (11,9–31,16)	21,36** (8,84–33,77)	20,28** (10,37–33,1)

	КК	14,89 (8,39–21,05)	15,38 (8,53–20,87)	14,58 (10,05–19,1)	14,54 (9,01–18,36)	16,54 (10,89–19,1)
--	----	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

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

Как проявление эндотелиальной дисфункции следует расценивать и постепенный рост содержания ET-1, который в гр. 4 и гр. 5 ММЛ и ПМ принял статистически значимый характер (табл. 3). На фоне существенного увеличения уровней ET-1 в гр. 4 произошло снижение концентрации NO₂, которое в гр. 5 машинистов и помощников машинистов приняло статистическую значимость. Одной из причин падения продукции NO является влияние ET-1 на перераспределение эндотелиальной синтетазы оксида азота, что приводит к снижению биодоступности NO [11].

Признаки ремоделирования миокарда ЛЖ наблюдали после 5–7 лет действия ХПСС в гр. 2 ММЛ и ПМ, в которой размеры МЖП_д и ЗСЛЖ_д (табл. 4) были статистически значимо выше в сравнении с аналогичной группой контроля ($p=0,0038$ и $p=0,0004$). За период исследования толщина МЖП_д увеличилась на 17,4% ($p < 0,0001$), в группах контроля ее рост составил 5,1% ($p=0,2196$). Размер ЗСЛЖ_д за время наблюдения вырос у ММЛ и ПМ на 17,3% ($p < 0,0001$), в контроле – на 4,1% ($p=0,0363$). В проведенном исследовании изменение размеров миокарда ЛЖ происходит на фоне увеличения периферического сосудистого сопротивления вследствие возникшей вазоконстрикции, что связано с высоким содержанием в крови гормонов стресса. Свидетельством постнагрузочного характера ремоделирования является увеличенная секреция натрийуретических пептидов: BNP и proANP (табл. 3). В гр. 2 ММЛ и ПМ содержание BNP и proANP было статистически значимо выше их концентрации в гр. 2 контроля. Свидетельством постнагрузочного ремоделирования являются результаты проведенного корреляционного анализа. Получена достоверная заметная корреляция размеров МЖП_д и САД у ММЛ и ПМ: $R=0,36$, $p < 0,0001$ (в контроле $R=0,14$, $p=0,1534$) и размеров МЖП_д и ДАД: $R=0,47$, $p < 0,0001$ (в контроле $R=0,10$, $p=0,1309$). Также получена прямая достоверная корреляция между толщиной ЗСЛЖ_д и САД: $R=0,59$, $p < 0,0001$ (в контроле $R=0,15$, $p=0,2422$); ЗСЛЖ_д и ДАД: $R=0,53$, $p < 0,0001$ (в контроле $R=0,08$, $p=0,1265$). В отдаленный период действия ХПСС (после 20–25 лет) следует учитывать негативное влияние эндотелиальной дисфункции на функцию миокарда. Известно, что эндотелий эндокарда оказывает влияние на сократительную способность миокарда через паракринные сигнальные вещества, в первую очередь NO и ET-1. Возникающий дефицит вазодилаторного действия NO и избыток вазоконстрикторных влияний ET-1 способствуют прогрессированию ремоделирования ЛЖ [12].

Таблица 4

Сравнение результатов эхокардиографического исследования у ММЛ и ПМ

и в контроле (Ме (P₁₀-P₉₀))

Показатель		Группы				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
МЖПД, см	ММЛ и ПМ	0,98 (0,91-1,09)	1,04** (0,92-1,09)	1,09* (0,98-1,15)	1,09* (0,95-1,21)	1,15*** (1,04-1,47)
	КК	0,99 (0,87-1,09)	0,98 (0,91-1,04)	1,03 (0,94-1,09)	1,03 (0,95-1,08)	1,04 (0,93-1,19)
ЗСЛЖд, см	ММЛ и ПМ	0,98 (0,92-1,09)	1,04*** (0,92-1,09)	1,04** (0,92-1,15)	1,05* (0,98-1,23)	1,15*** (1,04-1,46)
	КК	0,98 (0,77-1,04)	0,91 (0,82-1,04)	1,02 (0,93-1,04)	1,02 (0,95-1,06)	1,01 (0,92-1,18)
ОТСЛЖ	ММЛ и ПМ	0,39 (0,36-0,42)	0,38 (0,34-0,43)	0,40 (0,36-0,46)	0,41* (0,37-0,47)	0,47*** (0,39-0,59)
	КК	0,36 (0,32-0,41)	0,38 (0,34-0,42)	0,41 (0,38-0,41)	0,40 (0,32-0,45)	0,41 (0,35-0,43)
ММЛЖ, гр	ММЛ и ПМ	180 (143-223)	194*** (167-237)	202*** (164-237)	207,5*** (173-255)	217*** (175-305)
	КК	168,5 (152-209)	157 (139-208)	161,5 (134-184)	163,5 (141-180)	178,5 (146-240)
ИММЛЖ гр/м ²	ММЛ и ПМ	97 (75,5-120)	98*** (81-112)	96*** (80-107)	103*** (83,5-123)	109,5*** (86,5-147)
	КК	83,5 (74-100)	81,5 (70,5-104,5)	80,5 (71,5-98)	83,5 (77-113)	88,5 (70-113)

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

ММЛЖ у машинистов и помощников машинистов увеличивалась более быстрыми темпами в сравнении с группами контроля. В гр. 2 ММЛ и ПМ ММЛЖ была статистически значимо выше показателей в гр. 2 контроля (табл. 4). За период исследования ММЛЖ у ММЛ и ПМ стала больше на 20,6% (p<0,0001), в контроле рост составил 5,9% (p=0,6149). ММЛЖ, превышающая 224 гр, как фактор риска ССЗ [13] наблюдалась значительно чаще у ММЛ и ПМ. В группах контроля ММЛЖ ≥224 гр обнаружена у 4 обследованных, в группах ММЛ и ПМ таких было 42 человека ($\chi^2=15,43$; p=0,0001).

Индекс ОТСЛЖ был выше у ММЛ и ПМ в сравнении с контролем (табл. 4). Статистически значимая разница в значениях индекса между ММЛ и ПМ и контролем зафиксирована начиная с гр. 4. Увеличение показателей индекса ОТСЛЖ за период наблюдения у ММЛ и ПМ составило 20,5% (p<0,0001), в группах контроля – 13,9% (p=0,0764). Референтные значения индекса ОТСЛЖ (<0,42) статистически значимо чаще встречались в контроле, чем у ММЛ и ПМ (у 92 человек в контроле и у 53 ММЛ и ПМ, $\chi^2=14,22$; p=0,0002).

ИММЛЖ увеличивался быстрее в группах ММЛ и ПМ в сравнении с контролем (табл. 4). Он вырос на 12,9% у ММЛ и ПМ (p=0,0019), в контроле рост значений составил 8,2% (p=0,0903). Впервые статистически значимые различия ИММЛЖ определены между гр. 2

ММЛ и ПМ и аналогичной группой контроля. ИММЛЖ, превышающий 115 гр/м², как признак гипертрофии ЛЖ [14] выявлен у 21 ММЛ и ПМ и у 2 представителей КК ($\chi^2=8,12$; $p=0,0044$). Неизменная геометрия ЛЖ была у 9 (91%) обследованных в контроле и у 95 (59,4%) ММЛ и ПМ ($\chi^2=4,85$, $p=0,0277$). Концентрический тип ремоделирования миокарда (ОТСЛЖ $>0,42$, ИММЛЖ ≤ 115 гр/см²) наблюдали у 40 ММЛ и ПМ и у 8 представителей контроля ($\chi^2=8,45$, $p=0,0036$). Концентрическую гипертрофию миокарда (ОТСЛЖ $>0,42$, ИММЛЖ >115 гр/см²) выявили у 13 ММЛ и ПМ, в контроле подобных изменений не наблюдали ($\chi^2=7,89$, $p=0,0050$). Экцентрическая гипертрофия миокарда (ОТСЛЖ $\leq 0,42$, ИММЛЖ >115 гр/см²) присутствовала у 12 машинистов и помощников машинистов и у 1 человека из контрольной группы ($\chi^2=5,03$, $p=0,0249$).

Выводы. Пребывание в условиях действия ХПСС сопровождается ремоделированием миокарда левого желудочка. Решающая роль в этом процессе принадлежит артериальной гипертензии, причиной которой является избыточная продукция гормонов стресса, что приводит к развитию вазоконстрикции. Ремоделирование носит постнагрузочный характер, о чем свидетельствует увеличенная секреция натрийуретических пептидов (BNP и proANP), наблюдаемая в первые годы действия факторов ХПСС. Определенная роль в ремоделировании миокарда принадлежит и прогрессирующей эндотелиальной дисфункции, особенно в более поздние сроки хронического действия стрессоров.

Полученные результаты следует учитывать при формировании групп риска сердечно-сосудистых заболеваний в профессиях, связанных с действием факторов хронического психосоциального стресса. Кроме того, данные исследования возможно учитывать при планировании мероприятий, направленных на устранение негативного влияния ХПСС как модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы

1. Steptoe A., Kivimaki M. Stress and Cardiovascular Disease: An Update on Current Knowledge. *Annu. Rev. Public Health.* 2013. vol. 34. P. 337-354. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114452.
2. Jackson C.A., Sudlow C.L.M., Mishra G.D. Psychological Distress and Risk of Myocardial Infarction and Stroke in the 45 and Up Study A Prospective Cohort Study. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2018. vol. 11. P. e004500. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004500.
3. Hamer M., Kivimaki M., Stamatakis E., Batty G.D. Psychological distress as a risk factor for death from cerebrovascular disease. *CMAJ.* 2012. vol. 184. no. 13. P. 1461-1466. DOI: 10.1503/cmaj.111719.

4. Boero G., Pisu M.G., Biggio F., Muredda L., Carta G., Banni S., Paci E., Follesa P., Concas A., Porcu P., Serra M. Impaired glucocorticoid-mediated HPA axis negative feedback induced by juvenile social isolation in male rats. *Neuropharmacology*. 2018. vol. 133. P. 242-253. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.045.
5. Wang S., Hu H., Lu M., Sirajuddin A., Li J., An J., Chen X., Yin G., Lan T., Dai L., Zhang Y., Yin X., Song L., Dang A., Kellman P., Arai A.E., Zhao S. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in hypertension and associated with left ventricular remodeling. *Eur. Radiol*. 2017. vol. 27. no. 11. P. 4620-4630. DOI: 10.1007/s00330-017-4841-9.
6. Matsuo A., Nagai-Okatani C., Nishigori M., Kangawa K., Minamino N. Natriuretic peptides in human heart: Novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use. *Peptides*. 2019. vol. 111. P. 3-17. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196978118301487?via%3Dihub#!> (дата обращения: 19.03.2019).
7. Ebner A., Kuerbis N., Brandt A., Zatschler B., Weinert S., Poitz D.M., Ebner B., Augstein A., Wunderlich C., El-Armouche A., Strasser R.H. Endothelial Nitric Oxide Synthase-Induced Hypertrophy and Vascular Dysfunction Contribute to the Left Ventricular Dysfunction in Caveolin-1^{-/-} Mice. *Can. J. Cardiol*. 2017. vol. 33. no. 12. P. 1716-1724. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.09.015.
8. Molnar G.A., Lindschau C., Dubrovskaja G., Mertens P.R., Kirsch T., Quinkler M., Gollasch M., Wresche S., Luft F.C., Muller D.N., Fiebeler A. Glucocorticoid-related signaling effects in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 2008. vol. 51. no. 5. P. 1372-1378. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105718.
9. Hunter R.W., Bailey M.A. Glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: mechanisms for hypertension. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2015. vol. 21. P. 105-114. DOI: 10.1016/j.coph.2015.01.005.
10. Bruder-Nascimento T., Campos D.H.S., Cicogna A.C., Cordellini S. Chronic stress improves NO- and Ca²⁺ flux-dependent vascular function: a pharmacological study. *Arq. Bras. Cardiol*. 2015. vol. 104. no. 3. P. 226-233. DOI: 10.5935/abc.20140207.
11. Sun X., Kumar S., Sharma S., Aggarwal S., Lu Q., Gross C., Rafikova O., Lee S.G., Dasarathy S., Hou Y., Meadows M.L., Han W., Su Y., Fineman J.R., Black S.M. Endothelin-1 induces a glycolytic switch in pulmonary arterial endothelial cells via the mitochondrial translocation of endothelial nitric oxide synthase. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 2014. vol. 50. no. 6. P. 1084-1095. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0187OC.
12. Smiljic S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction. *Medicina (Kaunas)*. 2017. vol. 53. no. 5. P. 295-302. DOI: 10.1016/j.medici.2017.08.003.

13. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., Shanewise J., Solomon S., Spencer K.T., Sutton M.St.J., Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiogr.* 2006. vol. 7. no. 2. P. 79-108. DOI:10.1016/j.euje.2005.12.014.
14. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A., Waggoner A.D., Flachskampf F.A., Pellikka P.A., Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009. vol. 10. P. 165-193. DOI: 10.1016/j.echo.2008.11.023.