ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении

А. В. Ушаков, В. С. Иванченко, А. А. Гагарина

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия

Контактная информация:
Ушаков Алексей Витальевич, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», кафедра внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, пр. Академика Вернадского, д. 4, Симферополь, Россия, 295007.
Тел.: +7(3652)54–50–36.

Статья поступила в редакцию 18.02.16 и принята к печати 11.04.16.

Резюме

Статья представляет собой обзор литературы, в котором обсуждается значимость психоэмоциональных факторов в формировании стойкой артериальной гипертензии (АГ). АГ и ассоциированные с ней сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее место среди причин высокой смертности и ранней инвалидизации взрослого населения. Как известно, повышенное артериальное давление (АД) является основным модифицируемым фактором риска преждевременной смерти, инфаркта миокарда, мозгового инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Патогенез АГ является сложным и многофакторным с существенной вариабельностью задействуемых механизмов у каждого конкретного больного. В этой связи определение конкретных патогенетических механизмов, лежащих в основе развития стойкого повышения АД у отдельного пациента, позволит существенно индивидуализировать терапевтические подходы, а следовательно, и повысить эффективность лечения. Среди факторов, способствующих становлению АГ, в последнее время вновь стало широко обсуждаться влияние психоэмоционального стресса. Глобальная урбанизация, малоподвижный образ жизни, ежедневный стресс на рабочем месте и отсутствие социальной поддержки приводят к повышенной тревожности, неуверенности и, наконец, к хроническому психоэмоциональному напряжению. В данном обзоре проанализированы основные психофизиологические маркеры хронического стресса, а также нейроэндокринные и иммунологические механизмы, лежащие в основе формирования АГ. Обсуждается роль эндотелиальной дисфункции в качестве связывающего звена между хроническим стрессом и стабильным повышением АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, психоэмоциональный стресс, патогенез, кортизол, С-реактивный белок, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А. Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):128–143. ***doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-128-143.***

Pathogenic mechanisms of arterial hypertension in patients with chronic psychoemotional stress

A. V. Ushakov, V. S. Ivanchenko, A. A. Gagarina

Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Corresponding author:
Alexey V. Ushakov,
Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Department of Internal Medicine No.1 with the Clinical Pharmacology course,
4 Academician Vernadsky avenue,
Simferopol, 295007 Russia.
Phone: +7(3652)54–50–36.

Received 18 February 2016;
accepted 11 April 2016.

Abstract

The article is based on literature review and describes the implication of psycho-emotional factors in the development of arterial hypertension (HTN). HTN and its cardiovascular complications take a leading place among the causes of high mortality and disability in the adult population. High blood pressure (BP) is known to be a major modifiable risk factor for premature death, myocardial infarction, stroke and other cardiovascular diseases. The pathogenesis of HTN is complex and multifactorial with a significant variability of the involved mechanisms in individual patients. In this regard, the determination of specific pathogenic mechanisms underlying stable BP elevation would substantially individualize therapeutic approaches, and hence increase the effectiveness of treatment. The role of psycho-emotional stress has been recently reassessed and it is widely discussed as a factor contributing to the HTN formation. Global urbanization, sedentary lifestyle, daily work-related stress, lack of physical activity and social support lead to increased anxiety, uncertainty, and finally to chronic mental and emotional stress. This review analyzes the main physiological markers of chronic stress, neuroendocrine and immunological mechanisms underlying the development of HTN. The role of endothelial dysfunction as a binding link between chronic stress and high BP is also discussed.

Key words: arterial hypertension, psychoemotional stress, pathogenesis, cortisol, C-reactive protein, endothelial dysfunction

For citation: Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Pathogenic mechanisms of arterial hypertension in patients with chronic psychoemotional stress. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(2):128–143. ***doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-128-143.***

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и сердечно-сосудистые осложнения, связанные с ней, в настоящее время занимают лидирующую позицию среди основных причин смерти и ранней инвалидизации. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания ежегодно являются причиной порядка 17 миллионов случаев смерти, из них от осложнений АГ умирает около 9,4 миллиона человек в год [1].

АГ является ведущим фактором риска ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний, на ее долю приходится 45 % смертельных случаев, вызванных болезнями сердца, и 51 % — вследствие нарушения мозгового кровообращения [2]. Согласно информации, предоставленной национальным эпидемиологическим исследованием ЭССЕ-РФ, на территории Российской Федерации повышенное артериальное давление (АД) наблюдается у 48,1 % мужчин и 40,7 % женщин, при

этом смертность от осложнений АГ среди мужчин превышает смертность среди женщин в 4,7 раза [3, 4]. Такие высокие показатели заболеваемости и смертности могут быть обусловлены целым рядом причин, а именно старением населения, неблагоприятными факторами окружающей среды, поведенческими особенностями, такими как чрезмерное потребление поваренной соли и алкоголя, курение, избыточная масса тела, гиподинамия, постоянные стрессовые ситуации [5, 6].

Патогенез АГ является сложным и многофакторным с существенной вариабельностью задействованных механизмов у каждого конкретного больного. В этой связи определение конкретных патогенетических механизмов, лежащих в основе развития стойкого повышения АД у отдельного пациента, позволит существенно индивидуализировать терапевтические подходы, а следовательно, и повысить эффективность лечения.

Роль хронического психоэмоционального стресса в развитии артериальной гипертензии

Среди факторов, способствующих формированию АГ, в последнее время вновь стало широко обсуждаться влияние психоэмоционального стресса [7–11].

В рамках программы ВОЗ «MONICA-psychosocial» были обследованы 657 мужчин в возрасте 25–64 лет, жители одного из районов Новосибирска, с целью оценки вклада стресса в семье и на работе в риск развития АГ в открытой мужской популяции. По итогам 14-летнего наблюдения сделаны выводы, что наибольший риск возникновения АГ в открытой популяции мужчин, испытывающих стресс на работе и в семье, существовал в течение первых 10 лет и в 5–7 раз превышал риск у тех, кто не испытывал стрессовых ситуаций [12].

Показательными также являются результаты наблюдения M. Timio с соавторами (1996) за монахинями, которые находились в уединенной и неизменной среде монастыря, и контрольной группой женщин, проживающих в том же регионе вне монастыря. В течение 20-летнего периода исследования было установлено значительное повышение систолического и диастолического АД в контрольной группе по сравнению с монахинями, что объяснялось надежной психоэмоциональной защищенностью последних, препятствующей развитию АГ [13].

Согласно результатам популяционного исследования N. Granado с соавторами (2009), у 6,9 % ранее здоровых военнослужащих США по истечении нескольких лет службы или участия в боевых действиях была впервые обнаружена АГ, что подтверждало роль психоэмоционального напряжения, связанного с военной обстановкой, в развитии АГ [14].

История изучения стресса как общего адаптационного синдрома началась с учения Ганса Селье [15]. Понятие стресса характеризуется состоянием, возникающим вследствие воздействия на человека неблагоприятных факторов окружающей среды, чрезвычайных событий и обстоятельств. Принято считать, что стресс — это любые раздражители (физические, социальные и психологические), которые приводят к состоянию высокой напряженности, физического и психического дискомфорта, депрессии [16]. В ответ на острое воздействие стрессовых факторов происходит немедленная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатоадреналовой системы, что обеспечивает поддержание гомеостаза и является необходимым защитным механизмом. Однако при постоянном действии стрессовых факторов либо длительном пребывании организма в готовности к стрессу достигается состояние аллостатической нагрузки, которое проявляется нервно-психическим перенапряжением, негативными эмоциональными переживаниями, состояниями тревоги и дезадаптации. В современной литературе под психоэмоциональным стрессом понимаются субъективные реакции, отражающие внутреннее психическое состояние напряжения и возбуждения. Долговременное состояние психоэмоционального напряжения приводит к снижению адаптации организма и создает прочный фундамент для развития соматической патологии, в том числе сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний [17–19].

Одним из ключевых факторов, лежащих в основе формирования психосоматической патологии, являются неотреагированные отрицательные эмоции, приводящие к длительному психоэмоциональному перенапряжению, на фоне отсутствия адекватной физической нагрузки, обусловленной особенностями образа жизни или профессиональной деятельностью [20]. Важную роль в реализации негативного влияния психоэмоционального стресса на сердечно-сосудистую систему играет изменение образа жизни и приобретение негативных поведенческих особенностей, таких как курение, алкоголизм, употребление чрезмерного количества углеводов и жиров, гиподинамия [11, 19]. Недостаточная физическая активность препятствует эффективному ответу на воздействие психоэмоциональных раздражителей, что в результате приводит к нарушению эволюционно закрепленной взаимосвязи между выраженностью реакции тревоги и последующей функциональной

активностью при мышечной деятельности [20, 21]. При выполнении физических нагрузок наблюдается активация биологических механизмов (симпатоадреналовой и гипофизарно-надпочечниковой осей, сердечно-сосудистой системы), изменения на клеточном и молекулярном уровнях, однотипные с механизмами, вызванными воздействием стресса. Таким образом, под влиянием систематических физических упражнений создаются благоприятные условия для формирования перекрестной адаптации и повышения устойчивости к стрессовым воздействиям [22–24]. На основании проспективного исследования S. Toker и соавторов было обнаружено, что регулярные физические упражнения снижают вероятность развития депрессии и выгорания на рабочем месте [25]. Метаанализ, проведенный K. Forcier и соавторами с целью установления связи между физической активностью, сердечно-сосудистой стресс-реактивностью и восстановительным периодом, показал, что хорошая физическая подготовка коррелировала с более низкими показателями частоты сердечных сокращений и систолического АД в ответ на стрессовое воздействие, а также была ассоциирована с более быстрым восстановлением частоты сердечных сокращений к исходным уровням [26]. Данные метаанализа, выполненного D. Gasperin и соавторами (2009), указывали на то, что обследуемые здоровые лица, у которых во время выполнения психологически напряженных заданий (стресс-реактивность) и после их выполнения (восстановительный период) наблюдались более высокие уровни АД, впоследствии имели большие шансы развития АГ [27]. Как известно, повторяющиеся эпизоды гиперреактивности сердечно-сосудистой системы и замедленный восстановительный период способны приводить к развитию АГ вследствие ремоделирования сосудистой стенки и нарушения долгосрочных механизмов регуляции АД [28, 29]. Таким образом, физические упражнения благоприятно влияют на кардиоваскулярную реактивность, ослабляют негативные последствия стресса и способствуют восстановлению после стресса. Кроме того, физическая активность обладает непосредственными психологическими преимуществами по сравнению с другими лечебными мероприятиями, благодаря чему может служить эффективной адъювантной терапией [28].

Ведущая роль психоэмоциональных факторов в становлении АГ рассматривалась еще в начале прошлого столетия отечественными учеными Г. Ф. Лангом и А. Л. Мясниковым, согласно представлениям которых основной причиной АГ являлось формирование на фоне частых психоэмоциональных перегрузок патологической доминанты в головном мозге и нарушение центральной регуляции АД [30, 31]. Впоследствии на основе многочисленных экспериментальных моделей нейрогенная концепция АГ неоднократно рассматривалась зарубежными учеными, такими как B. Folkov, G. Noll, J. Henry и другими [32, 33]. В настоящее время данная теория продолжает быть актуальной в научной среде, что связано с высокой долей негативных психосоциальных факторов в современном обществе и их роли в развитии соматической патологии.

Трудность изучения механизмов взаимодействия психоэмоционального стресса с развитием АГ заключается в отсутствии специфических общепринятых методик для измерения уровня стресса. В одних исследованиях наблюдают физиологические изменения при действии стрессовых факторов, связанные с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатоадреналовой осей, определяя концентрацию в сыворотке крови катехоламинов [34, 35], кортизола [36], дегидроэпиандростерона [37, 38]. К примеру, M. Esler и соавторы (2008) путем измерения концентрации норадреналина и его липофильных метаболитов во внутренней яремной вене определяли оборот норадреналина в подкорковых структурах головного мозга. В их наблюдениях был выявлен повышенный оборот норадреналина в гипоталамусе и миндалевидном теле у гипертензивных пациентов и пациентов с паническими расстройствами, что подчеркивало роль психоэмоциональных факторов в патогенезе АГ [35]. В исследовании M. C. Gadinger и соавторов (2011) было установлено, что выраженное эмоциональное напряжение на работе было связано с более высоким индексом кортизол/дегидроэпиандростерон и, соответственно, снижением уровня циркулирующего дегидроэпиандростерона по сравнению с менее напряженными условиями труда [38].

С учетом неоспоримого факта гиперактивации симпатической нервной системы (СНС) под действием стресса другим не менее популярным методом исследования является анализ вариабельности сердечного ритма и АД. Так, у офицеров сухопутных войск, страдающих АГ, особенности работы которых связаны со специфическими стрессовыми ситуациями, при обследовании была выявлена синусовая тахикардия в состоянии покоя, больший индекс напряжения регуляторных систем и вегетативный показатель ритма по сравнению с контрольной группой [39]. Метаанализ, проведенный J. Thayer с соавторами (2012), подтвердил потенциальную роль вариабельности сердечного ритма в качестве маркера стресса [40]. Авторами

была выявлена связь активации некоторых мозговых структур, а именно миндалевидного тела и медиальной префронтальной корковой зоны, которые отвечают за восприятие угрозы и безопасности, с вариабельностью сердечного ритма. В метаанализе 22 перекрестных исследований, проведенном P. Landsbergis с соавторами (2013), было установлено, что выраженное эмоциональное напряжение на работе в течение нескольких лет приводило у обследуемых лиц к повышению систолического АД на 11 мм рт. ст. и диастолического АД на 7 мм рт. ст. по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой, однако данная связь была значительно сильнее у мужчин, чем у женщин [41]. В другом исследовании было обнаружено, что психоэмоциональное напряжение на работе было ассоциировано с нарушением нормальных суточных ритмов АД. У мужчин, испытывающих высокое напряжение на рабочем месте, отмечена меньшая степень снижения систолического АД в период ночного сна по сравнению с теми, кто не испытывал рабочего напряжения [42]. Таким образом, состояние сердечно-сосудистой системы — это универсальный индикатор адаптационно-приспособительных реакций организма, а связанные с этим нарушения вариабельности сердечного ритма, АД и его циркадианных ритмов являются маркерами дисфункции автономной нервной системы, которая играет ключевую роль в генезе АГ [43].

Другим не менее распространенным методом оценки наличия и степени психоэмоционального напряжения является применение психологических шкал и опросников. Существует большое разнообразие данных психологических шкал, среди которых можно выделить наиболее часто встречающиеся в современной научной литературе. Шкала восприятия стресса PSS (Perceived stress scale) [43] включает в себя 10 вопросов о мыслях и ощущениях пациента в течение последнего месяца и характеризует частоту определенных эмоций и выраженность индивидуального восприятия стрессовых ситуаций. Для исследования степени психоэмоционального напряжения на рабочем месте существует две основные модели: модель рабочего напряжения R. Karasek «требование-контроль» [45] и модель дисбаланса J. Siegrist «усилие-вознаграждение» [46]. Данные модели описывают хронические стрессогенные ситуации на рабочем месте, связанные либо с высокими требованиями и невозможностью самостоятельного контроля ситуации, либо с несоответствием затраченного усилия и полученного в итоге вознаграждения. В систематическом обзоре, выполненном M. Gilbert-Ouimet с соавторами (2014), была установлена тесная взаимосвязь моделей рабочего напряжения «требование-контроль» и «усилие вознаграждение» с развитием АГ [47]. С целью оценки особенностей психофизиологического профиля пациентов применяется стандартизованный многофакторный метод исследования личности [48], состоящий из 13 шкал. Интерпретация результатов осуществляется по 10 базисным шкалам: сверхконтроля, пессимистичности, эмоциональной лабильности, импульсивности, мужественности-женственности, ригидности, тревожности, индивидуалистичности, оптимистичности и интроверсии. Шкала PSM-25 Лемура-Тесье-Филлиона в переводе Н. Е. Водопьяновой (2009) предназначена для измерения феноменологической структуры переживаний [16] и позволяет определить интегральный показатель психической напряженности, который коррелирует со шкалой Гамильтона для оценки тревоги и депрессии [49] и шкалой Спилбергера-Ханина для оценки личностной и реактивной тревожности [50]. В большинстве исследований повышенный уровень тревоги и депрессии расценивают как эквивалент психологического стресса и напряжения. Так, в рамках программы ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная (MOPSY)» изучалось влияние личностной тревожности на относительный риск развития АГ в течение 16 лет в открытой популяции женщин в возрасте 25–64 лет [51]. По результатам наблюдений среди женщин, отмечался высокий уровень личностной тревожности который был связан с повышенным риском развития АГ, особенно в первые 5 лет наблюдения. В другом исследовании проводили оценку уровня нервно-психического напряжения с помощью психологических опросников, среди которых была шкала PSM-25, у пациентов с разной степенью тяжести и стадией АГ [52]. Было выявлено значительное увеличение уровня стрессорного напряжения у пациентов с АГ 1 и 2 стадии; при этом также наблюдалась максимальная выраженность нейроэндокринных реакций, проявлявшихся повышением уровня кортизола и адренокортикотропного гормона.

Хроническое психоэмоциональное напряжение, повышенный уровень тревоги и депрессии являются независимыми факторами риска развития неблагоприятных событий у пациентов, страдающих АГ. В работе О. В. Антонышевой было отмечено, что высокий уровень депрессии, повышенный уровень реактивной и личностной тревожности у пациентов с АГ приводят к увеличению частоты случаев нестабильной стенокардии, гипертонических кризов и госпитализаций [53].

Биомаркеры хронического психоэмоционального напряжения

Иммунологические биомаркеры психоэмоционального напряжения и артериальной гипертензии

В современной литературе существуют убедительные данные, свидетельствующие о влиянии психоэмоционального напряжения на иммунную систему [54–57]. Возникновение системного воспаления рассматривается в качестве вероятного механизма, объединяющего хронический стресс с развитием АГ [58, 59]. Как упоминалось выше, психоэмоциональный стресс способствует активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатоадреналовой систем, тем самым провоцируя выделение кортизола и катехоламинов, которые в свою очередь вызывают воспалительную реакцию с продукцией цитокинов и белков острой фазы. В случае продолжительного воздействия стресса развивается хроническое субклиническое воспаление, приводящее к эндотелиальной дисфункции (ЭД) и формированию атеросклероза [60]. По данным некоторых авторов, в результате воспаления формируются измененные белки в сосудистой системе, распознаваемые Т-клетками в качестве чужеродных субстанций. Это, в свою очередь, ведет к миграции макрофагов, лейкоцитов и жидкой части крови в стенку сосуда, выработке цитокинов и формированию свободных радикалов, пролиферации гладкомышечных клеток медии, в конечном итоге приводя к вазоконстрикции и ремоделированию сосудов [61, 62].

Многочисленные исследования указывают на взаимосвязь психоэмоционального стресса с различными иммунологическими маркерами, такими как количество Т-лимфоцитов, естественных киллеров, уровень интерлейкина-6, соотношение CD4/CD8 [63–65]. Обращает на себя внимание тот факт, что у людей, испытывающих стресс на работе, часто наблюдается изменение иммунологических показателей и отмечается субклиническое воспаление [66, 67]. Так, исследование P. Marvar (2012) обнаружило, что повторяющийся ежедневный стресс активирует Т-лимфоциты и приводит к сосудистому воспалению, что может способствовать развитию АГ [65]. Систематический обзор, проведенный A. Nakata в 2012 году [66] также предоставил данные, что рабочее напряжение, особенно высокие требования и недостаточная социальная поддержка, связана с повышением уровней иммунологических маркеров, а именно увеличением концентрации в крови С-реактивного белка (СРБ).

В последние годы активно изучается связь системного хронического воспаления с АГ [68–71]. Однако однозначного ответа на вопросы о том, является воспалительная реакция причиной или следствием АГ и о том, как варьируют причинно-следственные взаимоотношения данных факторов у разных пациентов, пока не существует.

Воспаление — защитно-приспособительная реакция организма, выработанная в ходе эволюции, возникающая в ответ на воздействие потенциально вредных внешних и внутренних факторов. Это комплексный процесс, представляющий каскад последовательных реакций, в ходе которого иммунокомпетентные клетки идентифицируют пораженный участок и ликвидируют чужеродного агента с последующим восстановлением ткани в месте повреждения. Любая воспалительная реакция требует взаимодействия клеточной поверхности, матрикса и цитокинов [72].

СРБ является наиболее широко изученным иммунологическим маркером, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с АГ [73–76]. СРБ относится к белкам острой фазы, он активирует систему комплемента, усиливает фагоцитоз и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-1β. В ряде исследований была выявлена тесная связь между содержанием СРБ в сыворотке крови пациентов и развитием АГ и ее осложнений. Так, в работе Л. М. Василец с соавторами (2012) выявлено, что показатели цитокинового спектра — ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа и СРБ — у пациентов с АГ были повышены в сравнении с контрольной группой, а при проведении многофакторного анализа СРБ показал предикторную значимость в прогнозировании развития АГ [77]. В другом исследовании изучалась взаимосвязь уровня цитокинов со степенью повышения АД и стадией АГ, в ходе которого было отмечено возрастание уровня СРБ с утяжелением стадии АГ и при наличии метаболического синдрома [78]. Существуют неоспоримые доказательства того, что повышение СРБ ассоциировано не только с АГ, но и с предгипертензией [79, 80]. В когортном исследовании CRISPS (Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study) отмечена независимая роль уровня СРБ в плазме крови как фактора риска будущего развития АГ [81].

Кроме того, СРБ активно используется в эпидемиологических исследованиях в качестве иммунологического маркера при воздействии стрессовых факторов [82–84]. Так, в перекрестном анализе, проведенном M. K. Wium-Andersen с соавторами (2013), была выявлена стойкая взаимосвязь повышенного уровня СРБ с увеличением риска психологического дистресса и депрессии у обследуемых лиц [85]. В работе W. E. Copeland с соавторами

(2012) отмечалось влияние тревожных расстройств на увеличение уровня СРБ [86].

Также существуют данные, демонстрирующие более высокие концентрации ИЛ-6 в крови пациентов с АГ по сравнению с нормотензивными пациентами [77, 87, 88]. В проспективном исследовании О. А. Радаевой (2012) было выявлено, что изменение уровня ИЛ-6 у пациентов с АГ служит фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [89]. По данным L. Lukic с соавторами (2014), развитие АГ у пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом 2-го типа зависит от повышения инсулинорезистентности и уровня ИЛ-6 [90].

M. Hamer и соавторы (2007) при изучении взаимосвязи физической подготовки с сердечно-сосудистой реактивностью и изменением уровня провоспалительных цитокинов во время стресса выявили, что удовлетворительная физическая подготовка ассоциирована с более низкими уровнями ИЛ-6 ($\beta = 0{,}24$; $p = 0{,}005$) и фактора некроза опухоли-α ($\beta = 0{,}27$; $p = 0{,}002$) в ответ на воздействие стресса, таким образом, подчеркивая важную роль физической активности в качестве механизма, снижающего сердечно-сосудистый риск [91].

Нейрогуморальные биомаркеры психоэмоционального напряжения и артериальной гипертензии

Наиболее вероятным патофизиологическим механизмом, связывающим психоэмоциональный стресс и АГ, является дисфункция автономной нервной системы, которая характеризуется чрезмерной активацией симпатического отдела и подавлением парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [43]. Гиперфункции симпатоадреналовой системы придается большое значение в патогенезе АГ [92–94]. Психоэмоциональное напряжение является одной из самых распространенных причин, обусловливающих активацию СНС. Механизмы, лежащие в основе симпатической гиперактивности на фоне хронического стресса, могут быть связаны напрямую с нарушением центрального контроля вегетативной нервной системы либо с влиянием стресса на изменение образа жизни человека. Известно, что избыточная масса тела, гиподинамия, гиперинсулинемия и гиперлептинемия являются факторами, стимулирующими активность СНС [95].

Активация СНС способствует не только повышению АД и в последующем формированию стойкой АГ, но и создает условия для ремоделирования

Рисунок 1. Изображение негативных кардиоваскулярных эффектов активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии

Примечание: СНС — симпатическая нервная система; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

стенки артерий, стимулирует рост гладкомышечных клеток и развитие гипертрофии миокарда левого желудочка [34].

Под действием СНС происходит высвобождение ренина и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к росту периферического сопротивления, задержке натрия и воды и в конечном итоге — к повышению АД. В свою очередь, ангиотензин II может оказывать стимулирующее действие на СНС, усиливая выброс норадреналина в окончаниях симпатических нервов [96]. Основные эффекты СНС при АГ представлены на рисунке 1.

Определение содержания катехоламинов в плазме крови или моче считается недостаточно информативным для оценки активности симпатоадреналовой системы в связи с особенностями локального ответа СНС в различных органах, не всегда соответствующего катехоламинемии [94].

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и симпатоадреналовая система являются основными нейроэндокринными компонентами, играющими роль в стрессовой реакции. Гипоталамус реагирует на воздействие стрессового фактора секрецией кортиколиберина и вазопрессина, стимулируя продукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом и активацию норадренергических нейронов подкорковых структур головного мозга. АКТГ способствует синтезу кортизола в корковой зоне надпочечников. В обычных условиях продукция кортиколиберина и АКТГ ингибируется высокими уровнями кортизола в крови благодаря механизму обратной связи. Хронический и повторяющийся стресс приводит к дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, увеличению секреции кортизола и снижению секреции дегидроэпиандростерона, который также синтезируется в коре надпочечников и имеет общего предшественника с кортизолом — прегненолон. Существуют данные о том, что длительно повторяющиеся стрессовые ситуации приводят в конечном итоге к истощению данного механизма и снижению продукции кортикостероидов [37].

Многочисленные исследования посвящены изучению изменений уровня кортизола, дегидроэпиандростерона и их соотношения как маркеров психоэмоционального напряжения, а также их взаимосвязи с АГ. Так, в своих исследованиях M. Esler и соавторы (2008) определял концентрацию кортизола в плазме крови у пациентов с АГ и пациентов с паническим расстройством, сопоставляя полученные результаты с контрольной группой. Было выявлено, что у гипертензивных пациентов, а также у пациентов с паническим расстройством, уровень кортизола значимо превышал данный показатель в группе контроля. Полученные результаты могут являться доказательством наличия психоэмоционального напряжения у пациентов с АГ [35]. В работе В. И. Хаснулина представлены данные изучения проявлений стресса у жителей Севера, страдающих АГ. Наряду с высокими показателями кортизола в крови у больных АГ определялся более высокий уровень психоэмоционального напряжения, согласно психологическим опросникам, и проявления избыточного свободнорадикального окисления липидов [97]. В исследовании М. А. Ермаковой (2014) было отмечено, что у пациентов с АГ, подвергающихся психоэмоциональному напряжению на работе, были значимо большие величины интегрального показателя выгорания, индекса утомления и стресса, определенные с помощью стандартизованных шкал, которые коррелировали с повышенными уровнями кортизола и адренокортикотропного гормона [98]. J. Gonzalez-Cabrera с соавторами (2014) при обследовании студентов, готовящихся к важному экзамену в течение нескольких месяцев, выявили значительное увеличение уровня тревожности, который был ассоциирован с повышенным уровнем кортизола в слюне [99]. Работа S. Izawa с соавторами (2012) показала, что повышение уровня кортизола в слюне и снижение уровня дегидроэпиандростерона может наблюдаться не только в период восприятия стресса, но также и по окончании действия стрессового фактора [100].

Другим биомаркером, привлекающим внимание исследователей и рассматриваемым в качестве маркера стресса, является фактор роста нервов. Впервые этот белок был обнаружен E. Alleva с соавторами (1996) в крови мышей с агрессивным поведением, вызванным изоляцией [101]. В последующих исследованиях наблюдалось изменение уровня фактора роста нервов у людей, испытывающих острый стресс, тревожные состояния, страх, а также при психических заболеваниях, тем самым подчеркивая роль фактора роста нервов в патофизиологической реакции на стресс [102]. Фактор роста нервов является одним из основных нейротрофических медиаторов, вовлеченных в механизмы нейрогуморальной адаптации. Самые высокие концентрации фактора роста нервов определяются в коре больших полушарий, гиппокампе, гипофизе, базальных ганглиях и таламусе. Он также участвует в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, представляя связывающее звено между нейроэндокринными и иммунными механизмами. Кроме нейротрофических функций фактор роста нервов принимает участие в регуля-

ции деятельности иммунных клеток, бета-клеток поджелудочной железы, кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и адипоцитов [103].

В работе S. Yanev с соавторами (2013) обсуждается существующая информация о потенциальной роли фактора роста нервов в патогенезе кардиометаболических заболеваний, таких как атеросклероз, АГ, сахарный диабет, и нейропсихической патологии, а также возможность применения нейротрофических факторов в терапии данных заболеваний [104]. M. Esler с соавторами (2008) измеряли концентрацию фактора роста нервов в стенке мелких вен у пациентов с АГ, психическими расстройствами и у здоровых индивидуумов [35]. Известно, что фактор роста нервов оказывает трофическое влияние на симпатическую иннервацию вен. С помощью вестерн-блоттинга авторами исследования была выявлена повышенная концентрация фактора роста нервов у пациентов с АГ и у пациентов с паническим расстройством по сравнению с контрольной группой, что являлось доказательством значимости данного фактора как биомаркера психоэмоционального стресса и его роли при АГ.

Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии и психоэмоциональном напряжении

Эндотелий — непрерывный слой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных сосудов. На протяжении долгих лет эндотелий рассматривался исключительно в качестве пассивного барьера между кровотоком и межклеточным пространством сосудистой стенки. Однако данная теория была пересмотрена после открытия J. Vane и S. Banting с соавторами (1976–1977) простагландина X, который впоследствии был назван простациклином. Их работа продемонстрировала роль эндотелия в синтезе вазоактивных веществ, способствующих расслаблению гладких миоцитов и ингибированию агрегации тромбоцитов [105, 106].

В настоящее время стало очевидным, что эндотелий является важным нейроэндокринным органом, поддерживающим гомеостаз путем модулирования сосудистого тонуса, транспорта биологических веществ в клетки, защиты стенки сосудов, регуляции воспалительных и репаративных процессов в ответ на повреждение. Эндотелий продуцирует различные биологически активные вещества, в совокупности называемые эндотелиальными вазодилататорами и вазоконстрикторами. Баланс между этими двумя группами определяет сосудистый тонус и местный кровоток [107].

К эндотелиальным вазодилататорам относятся оксид азота (NO), простациклин, а также эндотелиальные гиперполяризующие факторы (сульфид водорода, пероксид водорода, монооксид углерода и другие).

NO является самым мощным эндогенным вазодилататором. Проникая из эндотелиальных клеток к гладкомышечным клеткам сосудистой стенки и связываясь с гуанилатциклазой, NO приводит к высвобождению циклического гуанозинмонофосфата и стимуляции протеинкиназы G, в результате чего снижается концентрация внутриклеточного кальция и происходит вазорелаксация. Кроме того, NO обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя синтез цитокинов и миграцию лейкоцитов в сосудистую стенку, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и адгезию тромбоцитов [108–110].

Среди основных эндотелиальных вазоконстрикторов можно выделить эндотелин-1 и ангиотензин II, которые являются самыми мощными сосудистыми констрикторами. Эффект ангиотензина II, опосредуемый через ангиотензиновые рецепторы 1-го типа, проявляется не только выраженной вазоконстрикцией, но и усилением гипертрофии гладкомышечных клеток, стимуляцией секреции альдостерона и образования свободных радикалов, констрикцией эфферентных артериол клубочков и активацией СНС [111]. Помимо сильного вазоконстрикторного действия эндотелин-1 стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибирует фибринолиз, усиливает активность ренин-ангиотензиновой и симпатоадреналовой систем [112].

Принято считать, что дисфункция эндотелия связана с нарушением баланса между эндогенными факторами сосудистой релаксации и констрикции, с преобладанием последних. Претерпевая структурные и функциональные изменения, эндотелий теряет свою защитную и антитромботическую функцию, активирует процессы пролиферации и механизмы ремоделирования, превращаясь в проатеросклеротическую структуру. При нарушении нормального функционирования эндотелий также становится источником образования веществ, оказывающих неблагоприятное воздействие на сосудистую стенку, таких как эндотелин-1, тромбоксан-А2, простагландин Н2 и свободные радикалы [113, 114].

В качестве типичных причин, приводящих к формированию ЭД, рассматривают основные сердечно-сосудистые факторы риска, включающие возраст, курение, гипер- и дислипидемию, сахарный диабет и АГ. Однако известно, что ЭД сама по себе является фактором риска развития сахарного диабета, атеросклероза и АГ, таким образом, являясь не только следствием данных заболеваний, но и возможным патогенетическим механизмом их возникновения и прогрессирования [115, 116].

Различные механические и фармакологические раздражители могут стимулировать высвобождение факторов, синтезируемых эндотелием. Исследование сосудодвигательной функции в ответ на эти раздражители можно оценивать по изменению диаметра артерии и линейной скорости кровотока в условиях проведения проб с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина. Наиболее удобным в практическом отношении методом измерения эндотелийзависимой вазодилатации является ультразвуковое исследование диаметра плечевой артерии до и после кратковременной ишемии (проба с реактивной гиперемией), вызывающей увеличение напряжения сдвига. Напряжение сдвига является основным физиологическим стимулом для высвобождения эндотелием вазоактивных факторов и изменения тонуса сосудов. Эндотелийнезависимая вазодилатация представляет собой функциональное состояние гладкомышечных клеток сосудов и оценивается по изменению диаметра плечевой артерии после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина [117, 118]. Описанные методики являются неинвазивными и простыми в выполнении, благодаря этому широко применяются в современных популяционных исследованиях для определения ЭД.

К настоящему времени имеются данные, подтверждающие негативное влияние психоэмоционального напряжения на функцию эндотелия [119–122]. Формирование ЭД может являться важным патогенетическим механизмом, связывающим стресс и сердечно-сосудистую заболеваемость, ассоциированную с АГ, инсулинорезистентностью и атеросклерозом [121, 123–125]. Согласно исследованию B. Mausbach с соавторами (2010), у лиц, подвергающихся хроническому стрессу, связанному с постоянным уходом за больным членом семьи, отмечены значительно худшие результаты эндотелийзависимой вазодилатации по сравнению с лицами, не испытывающими стресс, что подчеркивало тесную связь психоэмоционального напряжения с ЭД [126]. По мнению И. С. Луцкого и соавторов (2014), воздействие хронического стресса способствует экспрессии специфических генотипов NO-синтетазы, что приводит к изменению секреции

Рисунок 2. Механизмы, лежащие в основе развития артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном стрессе

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ИЛ-1β — интерлейкин 1β; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ЭД — эндотелиальная дисфункция.

вазоактивных веществ эндотелием сосудов в сторону увеличения продукции вазоконстрикторов и снижению образования основного вазодилататора NO [127]. H. S. Kim с соавторами (2013) в своей работе обследовали 64 женщин, разделив их на 2 группы согласно показателям глобального индекса тяжести (Global severity index), применяемого для установления психологического дистресса [128]. Участницы исследования с индексом ≥ 50 (высокий уровень дистресса) имели снижение потокзависимой вазодилатации по сравнению с теми, у кого индекс составил < 50 (6,6 ± 2,2 и 9,5 ± 2,9 % соответственно, p < 0,001), аналогичные результаты наблюдались в пробе с нитроглицерином (14,6 ± 4,7 и 18,0 ± 5,8 % соответственно, p = 0,016). A. Non с соавторами (2014) исследовали эндотелиальную функцию, измеряя концентрацию растворимых молекул межклеточной адгезии (sICAM-1) и растворимых молекул сосудисто-клеточной адгезии (sVCAM-1), которые стимулируют миграцию лейкоцитов в стенку артерии, способствуя развитию воспаления и атеросклероза. Полученные результаты показали, что у мужчин, испытывающих частый стресс на работе или дома, были более высокие уровни sICAM-1 и sVCAM-1, таким образом, подтверждая ассоциацию ЭД с психоэмоциональным напряжением [60].

Многочисленные исследования свидетельствуют о ключевой роли ЭД в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ [116, 129–131]. По мнению большинства ученых, ЭД зачастую предшествует развитию АГ, а также наблюдается у лиц с наследственной отягощенностью по АГ [132–134]. Известно, что уменьшение высвобождения NO — не единственный путь, с помощью которого ЭД участвует в формировании АГ, также рассматривается повышенная деградация NO и активная локальная секреция эндотелина-1 и ангиотензина II [135]. В последние годы большое внимание привлекается к проблеме оксидативного стресса, который лежит в основе патологических процессов, сопровождающихся ЭД и характерных для АГ. Оксидативный стресс является результатом большого спектра факторов, среди которых можно выделить и саму АГ [136]. Поэтому довольно сложно разграничить, является ли ЭД причиной или следствием АГ, так как оба эти процесса взаимосвязаны и происходят одновременно. Механизмы, отображающие связь психоэмоционального стресса с формированием АГ, изображены на рисунке 2.

Заключение

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о возрастающем интересе к проблеме взаимосвязи АГ с психоэмоциональным стрессом, прежде всего хроническим. Глобальная урбанизация, малоподвижный образ жизни, ежедневный стресс на рабочем месте и отсутствие социальной поддержки приводят к повышенной тревожности, неуверенности и, наконец, к хроническому психоэмоциональному напряжению. При этом одним из ключевых факторов, лежащих в основе прогипертензивного действия стресса у современного человека является отсутствие сопряжения реакций тревоги и стресса с физической активностью, что изначально генетически запрограммировано как реакция, направленная на выживание в естественных условиях дикой природы (избегание опасности, добыча пищи и так далее).

Конкретные молекулярно-клеточные механизмы, лежащие в основе развития АГ на фоне хронического стресса, представляют собой совокупность сложного взаимодействия нейроэндокринных и иммунных факторов и остаются не до конца раскрытыми, что указывает на необходимость дальнейших исследований с целью установления ключевых детерминант в формировании повышенного АД и, следовательно, предотвращения становления АГ, индивидуализации диагностических алгоритмов и уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов / Conflict of interest
Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. World Health Organization (WHO). A Global Brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis [Internet]. 2013. 40 p. [cited 2015 Dec 07]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf

2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the american heart association [Internet]. Circulation. 2015;131(4): e29-e322. doi: 10.1161/CIR.0000000000000152 [cited 2015 Dec 07]. Available from: http://circ.ahajournals.org/content/131/4/e29.full.pdf+html

3. Чазова И. Е., Трубачева И. А., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Серебрякова В. Н., Кавешников В. С. и др. Распространенность артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа. Системные гипертензии. 2013;10(4):30–37. [Chazova IE, Trubacheva IA, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, Serebryakova VN, Kaveshnikov VS. The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in Siberian Federal District. Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2013;10(4):30–37. In Russian].

4. Чазова И. Е. Артериальная гипертония: от А. Л. Мясникова до наших дней. Consilium medicum. 2014;16(12):5–9. [Chazova IE. Hypertension: from A. L. Myasnikov to the present. Consilium medicum. 2014;16(12):5–9. In Russian].

5. Nascimento BR, Brant LC, Moraes DN, Ribeiro AL. Global health and cardiovascular disease. Heart. 2014;100(22):1743–1749. doi:10.1136/heartjnl-2014–306026

6. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. J Clin Hypertens. 2014;16 (1):14–26. doi: 10.1111/jch.12237

7. Луцкий И. С., Зяблицев С. В., Луцкий Е. И., Кишеня М. С., Чернобривцев П. А. Клинико-генетические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях действия хронического стресса. Фундаментальные исследования. 2014;10:1753–1758. [Lutskiy IS, Zyablitsev SV, Lutskiy EI, Kishenya MS, Chernobrivtsev PA. Clinical and genetic aspects of arterial hypertension in condition of the chronic stress. Fundamentalnye Issledovaniya = Fundamental Research. 2014;10:1753–1758. In Russian].

8. Осипова И. В., Антропова О. Н., Головина К. Г., Лобанова Н. А., Зальцман А. Г., Калинина И. В. Особенности скрытой артериальной гипертонии у лиц операторской профессии. Артериальная гипертензия. 2010;16(3):316–320. [Osipova IV, Antropova ON, Golovina KG, Lobanova NA, Zaltsman AG, Kalinina IV. Masked hypertension in subjects with job-related stress. Arterialn'aya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2010;16 (3):316–320. In Russian].

9. Солодков А. П., Беляева Л. Е., Лазуко С. С. Стресс и артериальная гипертония. Практикуючий лікар. 2013;3:78–80. [Solodkov AP, Belyaeva LE, Lazuko SS. Stress and hypertension. Praktikuuchiy Likar. 2013;3:78–80. In Russian].

10. Spruill TM. Chronic psychosocial stress and hypertension. Curr Hypertens Rep. 2010;12(1):10–16. doi: 10.1007/s11906–009–0084–8

11. Backé E-M, Seidler A, Latza U, Rossnagel K, Schumann B. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. Intern Arch Occup Environ Health. 2012;85(1):67–79. doi:10.1007/s00420–011–0643–6

12. Гафарова А. В., Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (Эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA-PSYCHOSOCIAL»). Артериальная гипертензия. 2013;19(1):27–31. [Gafarova AV, Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV. The effects of stress on risk of arterial hypertension in general male population of 25–64 years old: 14 years of follow up (epidemiological study on the basis of the WHO program «MONICA-PSYCHOSOCIAL»). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(1):27–31. In Russian].

13. Timio M. Blood pressure trend and psychosocial factors: the case of the nuns in a secluded order. Acta physiologica scandinavica. Supplementum. 1996;640:137–139.

14. Granado NS, Smith TC, Swanson GM, Harris RB, Shahar E, Smith B et al. Newly reported hypertension after military combat deployment in a large population-based study. Hypertension. 2009;54 (5):966–973. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.132555

15. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Пер. с англ. М.: Медицина; 1960. 254 с. [Selye H. The essays of the adaptation syndrome. Moscow; 1960. 254 p. In Russian].

16. Водопьянова Н. Е. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер; 2009. 336 с. [Vodopianova NE. Psychodiagnostics of stress. SPb.: Piter; 2009. p. 336. In Russian].

17. Черкасова Е. С. Объективизация хронического стресса с осложнением в виде вегетативной дисфункции у сотрудников СК РФ. Психопедагогика в правоохранительных органах. 2014;4(59):63–67. [Cherkasova ES. Objective assessment chronic stress complicated by vegetative dysfunction in the officers of the Russian Investigative Committee. Psikhopedagogika v Pravookhranitelnykh Organakh = Psychopedagogics in Law-Enforcement Authorities. 2014;4(59):63–67. In Russian].

18. Ветошева В. И., Володина С. О., Володин В. В. Пути активации защитных механизмов организма человека при длительно действующем стрессе. Известия Коми научного центра УрО РАН. 2014;3 (19):65–69. [Vetosheva VI, Volodina SO, Volodin VV. Ways of activation of protective mechanisms of a human organism at long acting stress. Izvestiya Komi Nauchnogo Zentra RAS = News of Komi Science Center. 2014;3(19):65–69. In Russian].

19. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. Ann Rev Public Health. 2013;34:337–354. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912–114452

20. Криволапчук И. А. Повышение стрессоустойчивости детей средствами физического воспитания. Физическая культура, спорт, туризм: научно-методическое сопровождение. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Пермь. 2014:159–162. [Krivolapchuk IA. Increasing the stress resistance in children by means of physical education. Physical culture, sport and tourism: scientific and methodological support. Materials of Russian scientific-practical conference with international participation. Perm. 2014:159–162. In Russian].

21. Gerber M, Pühse U. Review article: do exercise and fitness protect against stress-induced health complaints? A review of the literature. Scandinavian J Public Health. 2009;37(8):801–19. doi: 10.1177/1403494809350522

22. Holmes ME, Ekkekakis P, Eisenmann JC. The physical activity, stress and metabolic syndrome triangle: a guide to unfamiliar territory for the obesity researcher. Obes Rev. 2010;11 (7):492–507. doi: 10.1111/j.1467–789X.2009.00680.x

23. Sothmann MS. The cross-stressor adaptation hypothesis and exercise training. Psychobiology of physical activity. Champaign, IL: Human Kinetics, 2006. P. 149–160.

24. Hamer M. Psychosocial stress and cardiovascular disease risk: the role of physical activity. Psychosom Med. 2012;74 (9):896–903. doi: 10.1097/PSY.0b013e31827457f4

25. Toker S, Biron M. Job burnout and depression: unraveling their temporal relationship and considering the role of physical activity. J Appl Psychol. 2012;97(3):699–710. doi: 10.1037/a0026914

26. Forcier K, Stroud LR, Papandonatos GD, Hitsman B, Reiches M, Krishnamoorthy J. Links between physical fitness and cardiovascular reactivity and recovery to psychological stressors: A meta-analysis. Health Psychol. 2006;25(6):723–39.

27. Gasperin D, Netuveli G, Dias-da-Costa JS, Pattussi MP. Effect of psychological stress on blood pressure increase: a meta-analysis of cohort studies. Cadernos de SaúdePública [Internet]. 2009;25(4):715–726. [cited 2015 Dec 08] Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102–311X2009000400002&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S0102–311X2009000400002

28. Huang C-J, Webb HE, Zourdos MC, Acevedo EO. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity. Front Physiol. 2013;4:314. doi:10.3389/fphys.2013.00314

29. Семячкина-Глушковская О. В., Анищенко Т. Г., Бердникова В. А., Кузнецова А. С., Кузнецова Я. В. и др. Кардиоваскулярная стресс-реактивность как индикатор развития гипертонии. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2009;11:1027–1030. [Semyachkina-Glushkovskaya OV, Anishchenko TG, Berdnikova VA, Kuznetsova AS, Kuznetsova YaV et al. Cardiovascular stress-reactivity as the indicator of hypertension development. Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2009;11:1027–1030. In Russian].

30. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950. 496 с. [Lang GF. Hypertension. Leningrad: Medgiz, 1950. P. 496. In Russian].

31. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь. Под ред. А. Л. Мясникова. М.: Медгиз, 1952. 392 с. [Miasnikov AL. Hypertension. Moscow: Medgiz, 1952. p. 392. In Russian].

32. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. Physiol Rev. 1982;62(2):347–504.

33. Henry JP, Liu YY, Nadra WE, Qian CG, Mormede P, Lemaire V et al. Psychosocial stress can induce chronic hypertension in normotensive strains of rats. Hypertension. 1993;21 (5):714–723. doi: 10.1161/01.HYP.21.5.714

34. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F. The 'neuro-adrenergic hypothesis' in hypertension: current evidence. Experim Physiol. 2010;95(5):581–586. doi:10.1113/expphysiol.2009.047381

35. Esler M, Eikelis N, Schlaich M, Lambert G, Alvarenga M, Dawood T et al. Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress. Clin Experim Pharmacol Physiol. 2008;35(4):498–502. doi: 10.1111/j.1440–1681.2008.04904.x

36. Козлова М. А., Козлов А. И. Кортизол как маркер стресса. Физиология человека. 2014;40(2):123–136. [Kozlova MA, Kozlov AI. Cortisol as a marker of stress. Hum Physiol. 2014;40 (2):123–136. In Russian].

37. Guilliams TG, Edwards L. Chronic stress and the HPA axis. The Standard. 2010;9(2):1–12.

38. Gadinger MC, Loerbroks A, Schneider S, Thayer JF, Fischer JE. Associations between job strain and the cortisol/DHEA-S ratio among management and nonmanagement personnel. Psychosom Med. 2011;73(1):44–52. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181fc6fe8

39. Давидович И. М., Афонасков О. В. Артериальная гипертензия у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск: психофизиологические особенности. Вестник Росздравнадзора. 2012;5:51–55. [Davidovich IM, Afonaskov OV. Arterial hypertension in young officers of land forces: psychophysiological peculiarities. Vestnik Roszdravnadzora. 2012;5:51–55. In Russian].

40. Thayer JF, Ahs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. Neurosci Biobehav Rev. 2012;36(2):747–756. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.11.009

41. Landsbergis PA, Dobson M, Koutsouras G, Schnall P. Job strain and ambulatory blood pressure: a meta-analysis and systematic review. Am J Public Health. 2013;103(3): e61-e71. doi: 10.2105/AJPH.2012.301153

42. Fan L, Blumenthal JA, Hinderliter AL, Sherwood A. The effect of job strain on nighttime blood pressure dipping among men and women with high blood pressure. Scand J Work Environ Health. 2013;39(1):112–119. doi:10.5271/sjweh.3294

43. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. Circul Res. 2014;114(11):1804–1814. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302524

44. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. J Health Soc Behav. 1983;24(4):385–396.

45. Karasek R, Brisson C, Kawakami N, Houtman I, Bongers P, Amick B. The Job Content Questionnaire (JCQ): an instrument for internationally comparative assessments of psychosocial job characteristics. J Occup Health Psychol. 1998;3(4):322–355. doi: 10.1037/1076–8998.3.4.322

46. Siegrist J, Starke D, Chandola T, Godin I, Marmot M, Niedhammer I et al. The measurement of effort-reward imbalance at work: European comparisons. Soc Sci Med. 2004;58 (8):1483–1499. doi:10.1016/S0277–9536(03)00351–4

47. Gilbert-Ouimet M, Trudel X, Brisson C, Milot A, Vézina M. Adverse effects of psychosocial work factors on blood pressure: systematic review of studies on demand-control-support and effort–reward imbalance models. Scand J Work Environ Health. 2014;40(2):109–132. doi:10.5271/sjweh.3390

48. Собчик Л. Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности СМИЛ. СПб: Речь; 2000. 219 с. [Sobchik LN. A standardized method of multivariate study of personality SMSP. St Petersburg: Rech, 2000. P. 219. In Russian].

49. Hamilton M. The Hamilton rating scale for depression. In: Ban TA, Sartorius N, editors. Assessment of depression. Springer Berlin Heidelberg, 1986. P. 143–152.

50. Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера. Л.: ЛНИИФК; 1976. 18 с. [Khanin YuL. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory by Spielberger CD. Leningrad: LNIIFK, 1976. P. 18. In Russian].

51. Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А., Гагулин И. В. Гафарова А. В. Риск развития артериальной гипертензии и личностная тревожность в открытой популяции среди женщин 25–64 лет (16-летнее эпидемиологическое исследование — программа ВОЗ «MONICA PSYCHOSOCIAL»). Артериальная гипертензия. 2012;4(18):298–302. [Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. Risk of arterial hypertension and personal anxiety in 25–64 years old female population: A 16 year old epidemiological study based on the WHO program "MONICA PSYCHOSOCIAL". Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2012;4(18):298–302. In Russian].

52. Подольський О. В., Стеблюк В. В. Уровень стрессорного напряжения и оценка качества жизни у пациентов с артериальной гипертензией. Мир медицины и биологии. 2014;3 (45):90–93. [Podolsky AV, Steblyuk VV. Level of stressor tension and evaluation of quality of life in patients with hypertension. Mir Mediciny i Biologii = The World of Medicine and Biology. 2014;3 (45):90–93. In Ukrainian].

53. Антонышева О. В. Неблагоприятные события у пациентов с артериальной гипертензией II степени с разным уровнем тревоги, депрессии и когнитивными нарушениями. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013;12(4):92–99. [Antonysheva OV. Adverse events in patients with hypertension II degree with different levels of anxiety, depression and cognitive impairment. Vestnik VSMU = Bulletin of VSMU. 2103;12(4):92–99. In Russian].

54. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. Proceed Nation Acad Sci. 2012;109 (16):5995–5999. doi: 10.1073/pnas.1118355109

55. Gouin JP, Glaser R, Malarkey WB, Beversdorf D, Kiecolt-Glaser J. Chronic stress, daily stressors, and circulating inflammatory markers. Health Psychol. 2012;31(2):264–268. doi: 10.1037/a0025536

56. Nakata A. Psychosocial job stress and immunity: a systematic review. Psychoneuroimmunology. Human Press. 2012;934:39–75. doi: 10.1007/978–1-62703–071–7_3

57. Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. Psychosom Med. 2014;76(3):181–189. doi: 10.1097/PSY.0000000000000049

58. Harrison DG, Guzik TG, Lob H, Madhur M, Marvar PJ, Thabet S et al. Inflammation, immunity, and hypertension. Hypertension. 2011;57(2):132–140. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576

59. Wenzel U, Turner JE, Krebs C, Kurts C, Harrison DG, Ehmke H. Immune mechanisms in arterial hypertension [Internet]. J Am Soc Nephrol. 2015. doi: 10.1681/ASN.2015050562 [cited 2015 Dec 08]. Available from: http://jasn.asnjournals.org/content/early/2015/08/28/ASN.2015050562.full.pdf+html

60. Non AL, Rimm EB, Kawachi I, Rewak MA, Kubzansky LD. The effects of stress at work and at home on inflammation and endothelial dysfunction [Internet]. PloS one. 2014;9(4): e94474. doi:10.1371/journal.pone.0094474 [cited 2015 Dec 08]. Available from: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094474

61. Kim YW, West XZ, Byzova TV. Inflammation and oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. J Mol Med. 2013;91(3):323–328. doi: 10.1007/s00109–013–1007–3

62. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension [Internet]. BioMed Res Intern. 2014; Article ID 406960. doi:10.1155/2014/406960 [cited 2015 Dec 08]. Available from: http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/406960/

63. Amati M, Tomasetti M, Ciuccarelli M, Mariotti L, Tarquini LM, Bracci M et al. Relationship of job satisfaction, psychological distress and stress-related biological parameters among healthy nurses: a longitudinal study. J Occup Health. 2010;52 (1):31–38. doi.org/10.1539/joh.L9042

64. Yoon HS, Lee KM, Kang D. Intercorrelation between immunological biomarkers and job stress indicators among female nurses: a 9-month longitudinal study [Internet]. Frontiers in public health. 2014;2:157. doi: 10.3389/fpubh.2014.00157 [cited 2015 Dec 08]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4195281/

65. Marvar PJ, Vinh A, Thabet S, Lob HE, Geem D, Ressler KJ et al. T lymphocytes and vascular inflammation contribute to stress-dependent hypertension. Biol Psychiatry. 2012;71(9):774–782. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.01.017

66. Nakata A, Takahashi M, Irie M. Effort-reward imbalance, overcommitment, and cellular immune measures among white-collar employees. Biol Psychol. 2011;88(2):270–279. doi: 10.1016/j.biopsycho.2011.08.012

67. Copertaro A, Bracci M, Gesuita R, Carle F, Amati M, Baldassari M et al. Influence of shift-work on selected immune variables in nurses. Industrial Health. 2011;49(5):597–604. doi.org/10.2486/indhealth.MS1210

68. Crowley SD. The cooperative roles of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. Antioxidants Redox Signaling. 2014;20(1):102–120. doi:10.1089/ars.2013.5258

69. Schiffrin EL. The immune system: role in hypertension. Can J Cardiol. 2013;29(5):543–548. doi: 10.1016/j.cjca.2012.06.009

70. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. Nature Med. 2011;17(11):1402–1409. doi:10.1038/nm.2541

71. Адаменко Г. П., Головко Е. С., Скребло Е. И., Тихон Т. В. Маркеры внутрисосудистого воспаления и профиль цитокинов при артериальной гипертензии. Проблемы здоровья и экологии. 2014;2:40–44. [Adamenko GP, Golovko ES, Skreblo EI, Tihon TV. Markers of intravascular inflammation and cytokine profile in arterial hypertension. Probl Health Ecol. 2014;2:40–44. In Russian].

72. Newton K, Dixit VM. Signaling in innate immunity and inflammation [Internet]. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2012;4(3). doi: 10.1101/cshperspect.a006049 [cited 2015 Dec 09]. Available from: http://cshperspectives.cshlp.org/content/4/3/a006049.short

73. Jiménez MC, Rexrode KM, Glynn RJ, Ridker PM, Gaziano JM, Sesso HD. Association between high-sensitivity c-reactive protein and total stroke by hypertensive status among men [Internet]. J Am Heart Assoc. 2015;4(9):e002073. doi: 10.1161/JAHA.115.002073 [cited 2015 Dec 09]. Available from: http://jaha.ahajournals.org/content/4/9/e002073.full.pdf+html

74. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. N Engl J Med. 2012;367(14):1310–1320. doi:10.1056/NEJMoa1107477

75. Hage FG. C-reactive protein and hypertension. J Hum Hypertens. 2014;28(7):410–415. doi:10.1038/jhh.2013.111

76. Kong H, Qian YS, Tang XF, Zhang J, Gao PJ, Zhang Y et al. C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels and risk of incident essential hypertension: findings from an observational cohort of Han Chinese. Hypertens Res. 2012;35(10):1019–1023. doi:10.1038/hr.2012.89

77. Василец Л. М., Григориади Н. Е., Гордийчук Р. Н., Карпунина Н. С., Кривая А. А., Щербенев В. М. Особенности показателей системного воспаления у пациентов с артериальной гипертонией. Современные проблемы науки и образования. 2012;6:211–216. [Vasilez LM, Grigoriadi NE, Gordiichuk RN, Karpunina NS, Krivaya AA, Scherbenev VM. The features of the inflammation indicators in the group of the patients with the arterial hypertension. Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education. 2012;6:211–216. In Russian].

78. Ханмурзаева Н. Б., Маммаев С. Н. Взаимосвязь уровня цитокинов со степенью повышения артериального давления у больных эссенциальной артериальной гипертензией [Internet]. Медицина и образование в Сибири. 2013;6 [cited 2015 Dec 09]. Available from: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1206 [Khanmurzayeva NB, Mammaev SN. Relationship of cytokines with the degree of increase in blood pressure in patients with essential hypertension. Meditsina i Obrazovaniye v Sibiri = Medicine and Education in Siberia. 2013;6. In Russian].

79. Sabanayagam C, Shankar A, Lee J, Wong TY, Tai ES. Serum C-reactive protein level and prehypertension in two Asian populations. J Hum Hypertens. 2013;27(4):231–236. doi:10.1038/jhh.2011.117

80. King DE, Egan BM, Mainous AG, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. J Clin Hypertens. 2004;6(10):562–568.

81. Cheung BM, Ong KL, Tso AW, Leung RY, Xu A, Cherny SS et al. C-reactive protein as a predictor of hypertension in the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study (CRISPS) cohort. J Hum Hypertens. 2012;26(2):108–116. doi:10.1038/jhh.2010.125

82. Shivpuri S, Gallo LC, Crouse JR, Allison MA. The association between chronic stress type and C-reactive protein in the multi-ethnic study of atherosclerosis: does gender make a difference? J Behav Med. 2012;35(1):74–85. doi: 10.1007/s10865–011–9345–5

83. Copeland WE, Shanahan L, Worthman C, Angold A, Costello EJ. Cumulative depression episodes predicts later C-reactive protein levels: a prospective analysis. Biol Psychiatry. 2012;71(1):15–21. doi:10.1016/j.biopsych.2011.09.023

84. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, Price LH. C-reactive protein, early life stress, and wellbeing in healthy adults. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2012;126(6):402–410. doi:10.1111/j.1600–0447.2012.01892.x

85. Wium-Andersen M, Orsted D, Nielsen S, Nordestgaard B. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73 131 individuals. J Am Med Assoc Psychiatry. 2013;70(2):176–184. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.102.

86. Copeland WE, Shanahan L, Worthman C, Angold A, Costello EJ. Generalized anxiety and C-reactive protein levels: a prospective, longitudinal analysis. Psychol Med. 2012;42 (12):2641–2650. doi:10.1017/S0033291712000554

87. Вострикова Н. В., Федоров Д. В., Мамаев А. Н., Климова Е. Е., Бишевский К. М., Белых В. И. Маркеры воспалительной реакции (С-реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии. Сибирский медицинский журнал. 2009;4(1):33–35. [Vostrokova NV, Fyodorov DV, Mamayev AN, Klimova YeYe, Bishevski KM, Belykh VI. Markers of inflammatory reaction (C-reactive protein and interleukin-6) in arterial hypertension. Sibirskij Meditsinskij Zhurnal = Siberian Medical Journal. 2009;4(1):33–35. In Russian].

88. Chamarthi B, Williams GH, Ricchiuti V, Srikumar N, Hopkins PN, Luther JM et al. Inflammation and hypertension:

the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin–angiotensin system in humans. Am J Hypertens. 2011;24(10):1143–1148. doi: 10.1038/ajh.2011.113

89. Радаева О. А., Новикова Л. В. Система интерлейкина-6 как фактор риска развития критических состояний у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Фундаментальные исследования. 2012;10:103–107. [Radaeva OA, Novikova LV. The system of IL-6 as a risk factor of urgent critical condition development in patients with essential hypertension. Fundamentalnye Issledovaniya = Fundamental Research. 2012;10:103–107. In Russian].

90. Lukic L, Lalic NM, Rajkovic N, Jotic A, Lalic K, Milicic T et al. Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: potential targets for an efficient preventive intervention. Intern J Environ Res Public Health. 2014;11(4):3586–3598. doi:10.3390/ijerph110403586

91. Hamer M, Steptoe A. Association between physical fitness, parasympathetic control, and proinflammatory responses to mental stress. Psychosom Med. 2007;69(7):660–6. doi: 10.1097/PSY.0b013e318148c4c0

92. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system [Internet]. Intern J Hypertens. 2011;2011:642416. doi:10.4061/2011/642416 [cited 2015 Dec 09]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3034926/

93. Bolívar JJ. Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology [Internet]. Intern J Hypertens. 2013;2013:547809. doi:10.1155/2013/547809 [cited 2015 Dec 09]. Available from: http://www.hindawi.com/journals/ijhy/2013/547809/cta/

94. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. Eur Heart J. 2012;33(9):1058–1066. doi.org/10.1093/eurheartj/ehs041

95. Bergmann N, Gyntelberg F, Faber J. The appraisal of chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies. Endocrine Connections. 2014;3(2):R55-R80. doi:10.1530/EC-14–0031

96. Chopra S, Baby C, Jacob JJ. Neuro-endocrine regulation of blood pressure. Ind J Endocrinol Metab. 2011;15(Suppl4): S281-S288. doi:10.4103/2230–8210.86860

97. Хаснулин В. И., Хаснулина А. В., Чечеткина И. И. Северный стресс, формирование артериальной гипертензии на Севере, подходы к профилактике и лечению. Экология человека. 2009;6:26–30. [Khasnulin VI, Khasnulina AV, Chechetkina II. The northern stress, arterial hypertension in the north, approach to prophylaxis and treatment. Ekologiya Cheloveka = Human ecology. 2009;6:26–30. In Russian].

98. Ермакова М. А., Афтанас Л. И., Шпагина Л. А. Характеристика психофизиологических маркеров стресса у больных артериальной гипертензией в зависимости от степени профессионального риска. Бюллетень СО РАМН. 2014;34(4):36–41. [Ermakova MA, Aftanas LI, Shpagina LA. Characteristics of psychophysiological stress markers in patients with arterial hypertension depending on the level of occupational risk. Bulletin SO RAMN. 2014;34(4):36–41. In Russian].

99. González-Cabrera J, Fernández-Prada M, Iribar-Ibabe C, Peinado JM. Acute and chronic stress increase salivary cortisol: a study in the real-life setting of a national examination undertaken by medical graduates. Stress. 2014;17(2):149–156. doi: 10.3109/10253890.2013.876405

100. Izawa S, Saito K, Shirotsuki K, Sugaya N, Nomura S. Effects of prolonged stress on salivary cortisol and dehydroepiandrosterone: A study of a two-week teaching practice. Psychoneuroendocrinology. 2012;37(6):852–858. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.10.001

101. Alleva E, Petruzzi S, Cirulli F, Aloe L. NGF regulatory role in stress and coping of rodents and humans. Pharmacol Biochem Behav. 1996;54(1):65–72.

102. Aloe L, Alleva E, Fiore M. Stress and nerve growth factor: findings in animal models and humans. Pharmacol Biochem Behav. 2002;73(1):159–166.

103. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. J Transl Med. 2012;10:239. doi:10.1186/1479–5876–10–239

104. Yanev S, Aloe L, Fiore M, Chaldakov GN. Neurotrophic and metabotrophic potential of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: linking cardiometabolic and neuropsychiatric diseases. World J Pharmacol. 2013;2:92–99. doi: 10.5497/wjp.v2.i4.92

105. Bunting S, Gryglewski R, Moncada S, Vane JR. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits platelet aggregation. Prostaglandins. 1976;12(60):897–913.

106. Weksler BB, Marcus AJ, Jaffe EA. Synthesis of prostaglandin I2 (prostacyclin) by cultured human and bovine endothelial cells. Proceed Nation Acad Sci. 1977;74(9):3922–3926.

107. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? [Internet] BioMed Res Intern. 2014;2014:598271. doi:10.1155/2014/598271 [cited 2015 Dec 09]. Available from: http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/598271/

108. Rafikov R, Fonseca FV, Kumar S, Pardo D, Darragh C, Elms S et al. eNOS activation and NO function: structural motifs responsible for the posttranslational control of endothelial nitric oxide synthase activity. J Endocrinol. 2011;210(3):271–284. doi: 10.1530/JOE-11–0083

109. Bird IM. Endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide function: new light through old windows. J Endocrinol. 2011;210(3):239–241. doi: 10.1530/JOE-11–0216

110. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur Heart J. 2012;33(7):829–837. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304

111. Shi Y, Vanhoutte PM. Reactive oxygen species and endothelium-derived contracting factor (EDCF) partners in endothelial dysfunction. Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants. Springer Berlin Heidelberg. 2014;1325–1342. doi: 10.1007/978–3-642–30018–9_74

112. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Dell'Oro R, Taddei S, Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. Front Physiol. 2012;3:284. doi:10.3389/fphys.2012.00284

113. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. Br J Pharmacol. 2009;157(4):527–536. doi:10.1111/j.1476–5381.2009.00240.x

114. Попова А. А., Березикова Е. Н., Маянская С. Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования [Internet]. Сибирское медицинское обозрение. 2010;64(4) [cited 2015 Dec 09]. Available from: http://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-i-mehanizmy-ee-formirovaniya [Popova AA, Berezikova EN, Mayanskaya SD. Mechanism of endothelial dysfunction development. Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye = Siberian Medical Review. 2010;64(4). In Russian].

115. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. Diabetes Care. 2009;32(Suppl 2): S314-S321. doi:10.2337/dc09-S330

116. Попова А. А., Маянская С. Д., Маянская Н. Н., Березикова Е. И., Хидирова Л. Д. Артериальная гипертония и дисфункция эндотелия (часть 1). Вестник современной клиниче-

ской медицины. 2009;2(2):42–46. [Popova AA, Mayanskaya SD, Mayanskaya NN, Berezikova EI, Khidirova LD. Arterial hypertension and endolelium dysfunction (part 1). Journal of Modern Clinical Medicine. 2009;2(2):42–46. In Russian].

117. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil. 2011;18(6):775–789. doi: 10.1177/1741826711398179

118. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P et al. The assessment of endothelial function from research into clinical practice. Circulation. 2012;126(6):753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245

119. Toda N, Nakanishi-Toda M. How mental stress affects endothelial function. Pflügers Archive. 2011;462(6):779–794. doi: 10.1007/s00424–011–1022–6

120. vonKänel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk: current opinion [Internet]. Swiss Med Wkly. 2012;142: w13502 [cited 2015 Dec 09]. doi: 10.4414/smw.2012.13502 Available from: http://www.smw.ch/content/smw-2012–13502/

121. Chung IM, Kim HY, Lee YJ. Psychological stress impairs both endothelial function and insulin sensitivity via activation of inflammation and ER stress pathways mediated by corticotropin-releasing hormone [Internet]. Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2014;34 (Suppl 1): A340 [cited 2015 Dec 09]. Available from: http://atvb.ahajournals.org/content/34/Suppl_1/A340.short

122. Spieker LE, Hürlimann D, Ruschitzka F, Corti R, Enseleit F, Shaw S et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. Circulation. 2002;105 (24):2817–2820.

123. Gu H, Tang C, Yang Y. Psychological stress, immune response, and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2012;223(1):69–77. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.021

124. Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. Am J Physiol. Heart Circul Physiol. 2015;308(12):1476–1498. doi: 10.1152/ajpheart.00859.2014

125. Омельяненко М. Г., Шумакова В. А., Суховей Н. А., Щапова Н. Н. Психоэмоциональные нарушения и эндотелиальная дисфункция в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Сибирский медицинский журнал. 2014;29(3):18–24. [Omelyanenko MG, Shumakova VA, Suhovey NA, Schapova NN. Psychoemotional disorders and endothelial disfunction in cardiovascular diseases associated with atherosclerosis. Sibirskij Meditsinskij Zhurnal = Siberian Medical Journal. 2014;29(3):18–24. In Russian].

126. Mausbach BT, Roepke SK, Ziegler MG, Milic M, Känel R, Dimsdale JE et al. Association between chronic caregiving stress and impaired endothelial function in the elderly. J Am Coll Cardiol. 2010;55(23):2599–2606. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.093

127. Луцкий И. С., Зяблицев С. В., Луцкий Е. И., Кишеня М. С., Чернобривцев П. А. Клинико-генетические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях действия хронического стресса. Фундаментальные исследования. 2014;10:1753–1758. [Lutskiy IS, Zyablitsev SV, Lutskiy EI, Kishenya MS, Chernobrivtsev PA. Clinical and genetic aspects of the arterial hypertension in condition of the chronic stress. Fundamentalnye Issledovaniya = Fundamental research. 2014;10: 1753–1758. In Russian].

128. Kim HS, Cho KI. Impact of chronic emotional stress on myocardial function in postmenopausal women and its relationship with endothelial dysfunction. Korean Circul J. 2013;43(5):295–302. doi: 10.4070/kcj.2013.43.5.295

129. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach. Curr Vasc Pharmacol. 2012;10(1):42–60.

130. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. J Cardiol. 2012;59(3):235–242. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.01.013

131. Визир В. А., Березин А. Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения. Укр. мед. часопис. 2000;4:23–33. [Vizir VA, Berezin AE. The role of endothelial dysfunction in formation and progression of arterial hypertension. Prognostic value and treatment prospects. Ukrainian Medical Journal. 2000;4:23–33. In Russian].

132. Гребенкина И. А., Маянская С. Д., Попова А. А., Лукша Е. Б. Состояние вазомоторной функции эндотелия у молодых лиц с отягощенным по артериальной гипертонии анамнезом. Практическая медицина. 2011;4(52):37–41. [Grebenkina IA, Mayanskaya SD, Popova AA, Luksha EB. State vasomotor function of endothelia in young persons with weighed down by history of arterial hypertension. Practice Medicine. 2011;4(52):37–41. In Russian].

133. Kietadisorn R, Juni RP, Moens AL. Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling: new insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities. Am J Physiol Endocrin Metab. 2012;302(5):481–495. doi: 10.1152/ajpendo.00540.2011

134. Stewart DJ. Clinical relevance of endothelial dysfunction in cardiovascular disorders. Agents and Actions. Supplements. 1995;45:227–235.

135. Попова А. А., Маянская С. Д., Маянская Н. Н., Березикова Е. И., Хидирова Л. Д. Артериальная гипертония и дисфункция эндотелия (часть 2). Вестник современной клинической медицины. 2009;2(3):43–48. [Popova AA, Mayanskaya SD, Mayanskaya NN, Berezikova EI, Khidirova LD. Arterial hypertension and endolelium dysfunction (part 2). Journal of Modern Clinical Medicine. 2009;2(3):43–48. In Russian].

136. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. Hypertens Res. 2011;34(6): 665–673. doi: 10.1038/hr.2011.39

Информация об авторах

Ушаков Алексей Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Иванченко Вера Сергеевна — аспирант кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Гагарина Алина Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Author information

Aleksey V. Ushakov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Vera S. Ivanchenko, MD, PhD, PhD Student, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Alina A. Gagarina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University.