

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 612.821:616.12-008.331.1:616.39

Влияние хронического психоэмоционального напряжения и уровня физической активности на состояние вазодилатационного резерва у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением

В. С. Иванченко¹, М. И. Стилиди², А. И. Гордиенко¹,
А. А. Гагарина¹, А. В. Ушаков¹

¹ Медицинская академия имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия

² Арктический университет в Норвегии, Тромсё

Контактная информация:

Иванченко Вера Сергеевна,
Медицинская академия
имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО
«Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского»,
бул. Ленина, д. 5/7, Симферополь,
Россия, 295007.
Тел.: +7(3652)55-49-99.
E-mail: vera.dovchenko@gmail.com

Статья поступила в редакцию

11.07.16 и принята к печати 23.08.16.

Резюме

Цель исследования — изучить влияние хронического психоэмоционального напряжения и уровня физической активности на эндотелиальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением. **Материалы и методы.** Обследовано 76 пациентов мужского пола с АГ I и II стадии. Группу 1 составили 36 пациентов с АГ и ожирением, группу 2—40 больных АГ без ожирения. С целью изучения сосудодвигательной функции эндотелия проводили ультразвуковое исследование плечевой артерии с оценкой изменения ее диаметра в ходе проведения проб с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина. Определение концентрации кортизола в сыворотке крови проводилось методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа. Показатель психической напряженности (ППН) пациентов определяли с помощью шкалы PSM-25. Уровень реактивной и личностной тревожности определяли с помощью опросника Спилбергера–Ханина. Для оценки физической активности использовали краткий международный опросник по физической активности (IPAQ). **Результаты.** У обследованных пациентов сочетание АГ и ожирения характеризовалось более выраженным ухудшением эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭЗВД и ЭНВД), по сравнению с пациентами с АГ без ожирения и со здоровыми лицами. В обеих группах пациентов на фоне гиподинамии было выявлено снижение ЭЗВД и ЭНВД по сравнению с пациентами, имеющими достаточный уровень физической активности. В группе пациентов с АГ и ожирением наблюдалась обратная связь ЭЗВД с уровнем реактивной тревожности, личностной тревожности, ППН ($r = -0,54$; $r = -0,46$; $r = -0,50$ соответственно; $p < 0,05$) и прямая связь с уровнем физической активности ($r = 0,42$; $p = 0,01$). В группе пациентов с АГ без ожирения была установлена обратная связь ЭЗВД с ППН ($r = -0,42$; $p = 0,007$) и ЭНВД с ППН ($r = -0,33$; $p = 0,04$), прямая связь ЭЗВД и ЭНВД с уровнем физической активности ($r = 0,46$; $r = 0,33$ соответственно; $p < 0,05$). В обе-

их группах выявлены прямые связи концентрации кортизола с показателями личностной тревожности, реактивной тревожности и ППН. Кроме того, была выявлена обратная связь ЭЗВД с уровнем кортизола в группе 1 ($r = -0,36$; $p = 0,05$) и в группе 2 ($r = -0,41$; $p = 0,02$). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о тесной связи хронического психоэмоционального напряжения и гиподинамии с формированием вазодилатационной недостаточности у больных АГ независимо от наличия либо отсутствия сопутствующего абдоминального ожирения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, ожирение, психоэмоциональное напряжение

Для цитирования: Иванченко В. С., Стилиди М. И., Гордиенко А. И., Гагарина А. А., Ушаков А. В. Влияние хронического психоэмоционального напряжения и уровня физической активности на состояние вазодилатационного резерва у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):456–465. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-456-465.

Impact of psychoemotional stress and physical activity on endothelial function in hypertensive patients with obesity

V.S. Ivanchenko¹, M.I. Stylidis², A.I. Gordienko¹,
A.A. Gagarina¹, A.V. Ushakov¹

¹ Medical Academy named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

² Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

Corresponding author:

Vera S. Ivanchenko,
Medical Academy named after
S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky
Crimean Federal University,
5/7 Lenin Blvd., Simferopol,
295006 Russia.
Phone: +7(3652)55–49–99.
E-mail: vera.dovchenko@gmail.com

Received 11 July 2016;
accepted 23 August 2016.

Abstract

Objective. To study the effect of chronic emotional stress and physical activity on endothelial function in patients with arterial hypertension (HTN) and obesity. **Design and methods.** We enrolled 76 male patients with HTN stage I and II. Group 1 consisted of 36 patients with HTN and obesity, group 2—40 hypertensive patients without obesity. Ultrasound of the brachial artery was performed to assess endothelial function after reactive hyperemia (flow-mediated dilation) and nitrate administration (nitrate-mediated dilation). Serum cortisol level was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. PSM-25 scale was used to assess psycho-emotional stress. The level of reactive and personal anxiety was measured by the Spielberger and Khanin's questionnaire. Brief international physical activity questionnaire was used (IPAQ) for physical activity evaluation. **Results.** In patients with HTN and obesity a more significant deterioration of the flow-mediated and nitrate-mediated dilation (FMD and NMD) was found compared to hypertensive patients without obesity, and to healthy individuals. In both groups physically inactive patients showed a significant decrease in endothelial function compared to physically active patients. In group 1, an inverse correlation between FMD with the level of reactive anxiety and trait anxiety ($r = -0,54$; $r = -0,46$, respectively; $p < 0,05$) and a direct correlation with the level of physical activity ($r = 0,42$; $p = 0,01$) was found. In group 2, FMD and NMD inversely correlated with psycho-emotional stress ($r = -0,42$; $r = -0,33$, respectively; $p < 0,05$) and directly correlated with the level of physical activity ($r = 0,46$; $r = 0,33$, respectively; $p < 0,05$). In both groups, there were direct correlations between cortisol levels

with personal and reactive anxiety scores. Furthermore, there was an inverse association between FMD and cortisol levels in group 1 ($r = -0,36$; $p = 0,05$) and group 2 ($r = -0,41$; $p = 0,02$). **Conclusions.** Our findings suggest a strong connection between chronic emotional stress and physical inactivity with endothelial dysfunction in hypertensive patients.

Key words: arterial hypertension, endothelial dysfunction, obesity, emotional stress

For citation: Ivanchenko VS, Stylidis MI, Gordienko AI, Gagarina AA, Ushakov AV. Impact of psychoemotional stress and physical activity on endothelial function in hypertensive patients with obesity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(5):456–465. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-456-465.

Введение

Эндотелий представляет собой важнейший нейроэндокринный орган, поддерживающий гомеостаз путем регуляции сосудистого тонуса, транспорта биологических веществ в клетки, защиты стенки сосудов, участия в воспалительных и репаративных процессах в ответ на повреждение [1]. В физиологических условиях эндотелиальные клетки синтезируют оксид азота (NO), который обладает протективными свойствами по отношению к сердечно-сосудистой системе, способствует расслаблению гладкомышечных клеток сосудов, препятствует адгезии лейкоцитов и их миграции в сосудистую стенку, предотвращает пролиферацию мышечных клеток, адгезию и агрегацию тромбоцитов. В патологических условиях, включая наличие основных сердечно-сосудистых факторов риска, эндотелий претерпевает функциональные и структурные изменения и теряет свою защитную функцию, при этом приобретая проатеросклеротические свойства [2]. Утеря эндотелием своих защитных свойств с нарушением баланса между эндогенными факторами сосудистой релаксации и констрикции в виде преобладания последних получила название эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая характеризуется снижением биодоступности NO. В данных условиях, благодаря формированию компенсаторных физиологических механизмов, эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) частично поддерживается высвобождением других эндотелиальных вазодилататоров — простагландина и гиперполяризующих факторов (сульфид водорода, пероксид водорода, монооксид углерода и другие). Кроме того, эндотелий становится источником синтеза ряда веществ, таких как эндотелин-1, тромбоксан А2, простагландин H2 и активные формы кислорода, обладающих вазоконстрикторным эффектом и атерогенными свойствами [1].

Частота развития ЭД существенно возрастает при наличии основных кардиоваскулярных факторов риска, включая возраст, курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, абдоминальное ожирение и артериальную гипертензию (АГ). И на-

оборот, ЭД сама по себе повышает риск развития АГ, являясь, таким образом, не только следствием, но и ключевой причиной формирования и становления АГ [3].

Механизмы, регулирующие баланс между вазодилатирующими, антикоагулянтными и анти-тромботическими факторами, с одной стороны, и вазоконстрикторными, протромботическими и промитогенными факторами, с другой стороны, а также процессы, в ходе которых эндотелий утрачивает свои протективные свойства, до сих пор остаются предметом научных дискуссий. Генетическая предрасположенность, пожилой возраст, курение, гиподинамия, избыточная масса тела и психоэмоциональный стресс — все они в совокупности или по отдельности могут принимать участие в активации процессов пролиферации, ремоделирования и трансформации сосудистого эндотелия в проатеросклеротическую структуру [4].

Многочисленные популяционные исследования указывают на важную роль психоэмоционального стресса в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и АГ [5–7]. Наиболее неблагоприятным эффектом обладает хроническое воздействие стрессоров, что приводит к состоянию длительной психоэмоциональной напряженности, повышенной тревоги, физического и психического дискомфорта и депрессии. В последнее время обсуждается теория о том, что долговременное состояние психоэмоционального напряжения приводит к развитию стойкого повышения артериального давления (АД) посредством ухудшения ЭЗВД. В условиях хронического стресса происходит стойкая и продолжительная активация симпатoadренальной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осей. В результате увеличивается секреция основного гормона стресса — кортизола, который, согласно данным некоторых исследований, ингибирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и снижает продукцию NO. Кроме того, под действием симпатической нервной системы происходит активация ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма, что приводит к росту периферического сопротивления и увеличению напряжения сдвига,

действующего на эндотелиоциты кровеносных сосудов и в конечном итоге способствующего формированию ЭД [8].

Негативное влияние психоэмоционального стресса на сердечно-сосудистую систему также реализуется за счет изменения образа жизни и приобретения человеком вредных привычек, таких как курение, чрезмерное употребление алкоголя, гиподинамия, переизбыток, влекущее за собой появление избыточной массы тела, то есть тех факторов, которые способны еще более усугублять ЭД и увеличивать кардиоваскулярный риск [9]. При этом отдельно следует обратить внимание на ожирение, которое является одним из наиболее значимых факторов риска развития АГ и характеризуется включением собственных специфических патогенетических механизмов, способствующих формированию стойкого повышения АД, в том числе и за счет воздействия на эндотелиальную функцию [10]. Что касается взаимоотношений между ожирением и психоэмоциональным статусом пациентов, то, несмотря на достаточно большое количество исследований, в данном вопросе остается много неясного, в том числе в отношении влияния на состояние сердечно-сосудистой системы.

Целью настоящей работы было изучение влияния хронического психоэмоционального напряжения и уровня физической активности на эндотелиальную функцию у пациентов с АГ и ожирением.

Материалы и методы

Проведено обследование 76 пациентов мужского пола с АГ I и II стадии, в возрасте от 29 до 53 лет (средний возраст — $46,75 \pm 0,56$ года). Из них группу 1 составили 36 пациентов с АГ и абдоминальным ожирением (средний возраст — $46,50 \pm 0,94$ года, индекс массы тела (ИМТ) $31,82 \pm 0,32$ кг/м²), группу 2 — 40 пациентов с АГ без ожирения (средний возраст — $46,97 \pm 0,66$ года, ИМТ — $25,32 \pm 0,21$ кг/м²). В контрольную группу вошли 26 практически здоровых мужчин без АГ, сердечно-сосудистой патологии и избыточной массы тела, сопоставимых по возрасту с группами 1 и 2 (средний возраст — $42,58 \pm 1,45$ года, ИМТ — $23,19 \pm 0,31$ кг/м²).

Диагноз АГ устанавливался в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов 2010 года [11].

Всем больным проводилось стандартное общеклиническое и лабораторное обследование, электрокардиография (аппараты BIOSET 3500, Германия; ЮКАРД 100, Украина), эхокардиографическое исследование (аппарат Philips HD11XE, Нидер-

ланды), суточное мониторирование АД (СМАД) и электрокардиограммы (аппарат КардиоСенс АД, Украина).

Определение концентрации кортизола в сыворотке крови проводилось методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «Кортизол-ИФА-БЕСТ» (Россия). Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак утром в период с 8:00 до 9:00.

С целью изучения сосудодвигательной функции эндотелия проводили ультразвуковое исследование плечевой артерии, с оценкой изменения ее диаметра и скорости кровотока по ней в ходе проведения проб с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина с помощью ультразвуковой системы Philips HD11XE (Нидерланды). Измерения проводили в режиме двухмерного ультразвукового сканирования методом, предложенным D. Celermajer и соавторами в модификации Т.В. Балахоновой [12]. В ходе проведения пробы с реактивной гиперемией по степени изменения диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в ней оценивали состояние ЭЗВД. На первом этапе измеряли диаметр артерии в покое. Затем на верхнюю треть плеча накладывали манжету и накачивали ее до уровня, превышающего систолическое АД (САД) на 30–40 мм рт. ст. Оклюзию сохраняли в течение 5 минут, после чего резко снижали давление в манжете, тем самым вызывая декомпрессию, увеличение кровотока в плечевой артерии и соответственно изменение ее диаметра. Через 60–90 секунд после декомпрессии измеряли диаметр плечевой артерии. ЭЗВД вычисляли как процентное соотношение разности диаметра плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией и диаметра артерии в покое к исходному диаметру артерии. Дисфункцией эндотелия считали прирост диаметра плечевой артерии через 60 секунд менее чем на 10% либо появление парадоксальной вазоконстрикции.

Эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) оценивали после восстановления исходного диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина. Результаты оценивали через 1, 2, 3, 4, 5 минут после приема нитроглицерина. Нитроглицерин-зависимую дилатацию (как показатель ЭНВД) рассчитывали аналогично пробе с реактивной гиперемией. О сохраненной функции ЭНВД свидетельствовало увеличение диаметра плечевой артерии на 20% и более.

Степень психоэмоционального напряжения пациентов определяли с помощью шкалы PSM-25 Лемура–Тесье–Филлиона в переводе и адаптации Н.Е. Водопьяновой. По окончании теста расчи-

тывали интегральный показатель психической напряженности (ППН). Высокий уровень стресса соответствовал ППН более 155 баллов, средний уровень — ППН в интервале 100–154 баллов, ППН менее 100 баллов обозначал низкий уровень стресса [13].

Уровень реактивной и личностной тревожности определяли с помощью опросника Спилбергера–Ханина. Результат до 30 баллов соответствовал низкой тревожности, 30–45 баллов — умеренной, 46 и выше — высокой тревожности [14].

Для оценки и сравнения физической активности обследуемых групп использовали краткий международный опросник по физической активности (International questionnaire on physical activity — IPAQ), с помощью которого определяли лиц с гиподинамией. Критериями гиподинамии являлись результаты у пациентов от 18 до 39 лет менее 21 балла, от 40 до 65 лет — менее 14 баллов [15].

У всех лиц, включенных в исследование, было получено письменное согласие на проведение обследований и использование их данных.

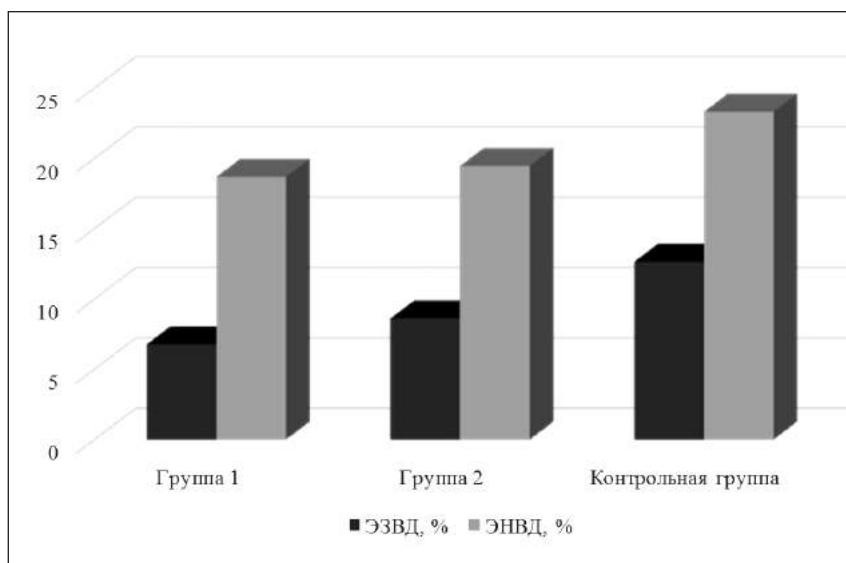
Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., USA). Данные представлены в виде $M \pm m$. Для оценки различий между двумя выборками по уровню изучаемого признака применялся непараметрический критерий Манна–Уитни, в трех и более независимых выборках — критерий Краскела–Уоллиса. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Силу связи между двумя переменными устанавливали

при помощи линейных корреляций Спирмена. Корреляция считалась значимой при $p < 0,05$.

Результаты

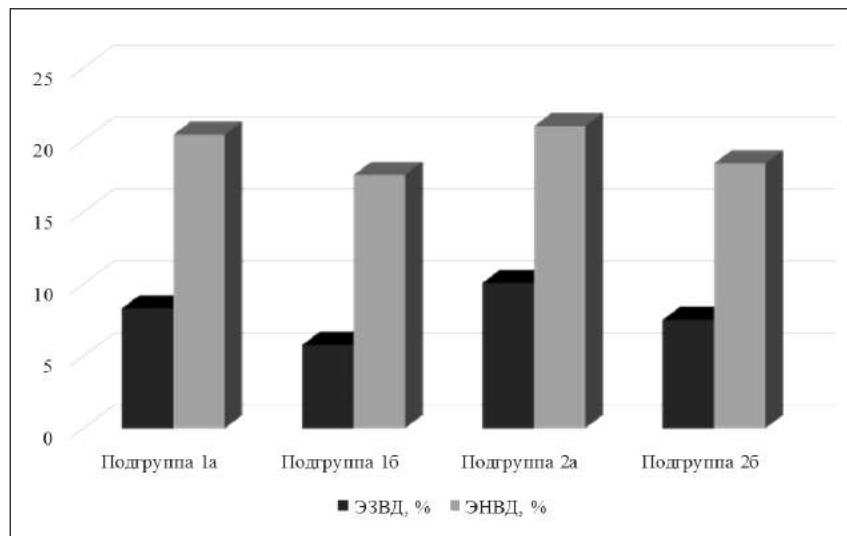
Анализ данных, полученных в ходе проб с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина, показал, что у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой величины ЭЗВД и ЭНВД были значительно ниже, что отображено на рисунке 1. Средние показатели ЭЗВД и ЭНВД у пациентов группы 2 (АГ без ожирения) составили $8,62 \pm 0,47\%$ и $19,46 \pm 0,81\%$ соответственно, что было значимо ниже аналогичных показателей в группе контроля — ЭЗВД ($12,65 \pm 0,50\%$, $p < 0,0001$) и ЭНВД ($23,31 \pm 0,53\%$, $p = 0,001$). У пациентов группы 1 сочетание АГ и ожирения характеризовалось более выраженным ухудшением ЭЗВД и ЭНВД. Так, наблюдалось существенное снижение ЭЗВД ($6,78 \pm 0,44\%$) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$) и по сравнению с группой 2 ($p = 0,007$), а также ЭНВД ($18,68 \pm 0,84\%$) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют о нарушении способности сосудов больных с АГ к вазодилатации в ответ на механическую деформацию и действие NO на гладкие миоциты сосудистой стенки, что наиболее выражено при наличии абдоминального ожирения. Данное обстоятельство, возможно, связано с тем, что при ожирении повышается продукция адипокинов и провоспалительных цитокинов, стимулирующих образование свободных радикалов и развитие оксидативного стресса.

Рисунок 1. Средние параметры эндотелийзависимой вазодилатации и эндотелийнезависимой вазодилатации в обследуемых группах



Примечание: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация; * — $p < 0,05$ по отношению к группе контроля; ** — $p < 0,001$ по отношению к группе контроля; ° — $p < 0,05$ по отношению к группе 2.

Рисунок 2. Средние параметры эндотелийзависимой вазодилатации и эндотелийнезависимой вазодилатации в обследуемых подгруппах



Примечание: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; * — $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 1 б; ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация; ° — $p < 0,05$ по отношению к подгруппе 2 б.

В ходе исследования пациенты 1-й и 2-й групп по результатам опросника IPAQ были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня физической активности. Среди пациентов 1-й группы у 39% лиц отмечался достаточный уровень физической активности, они составили подгруппу 1 а ($n = 14$), 61% лиц с недостаточным уровнем физической активности составили подгруппу 1 б ($n = 22$). Во 2-й группе 42,5% с достаточным уровнем физической активности вошли в подгруппу 2 а ($n = 17$), 57,5% лиц с гиподинамией были включены в подгруппу 2 б ($n = 23$).

При изучении сосудодвигательной функции эндотелия в обследуемых подгруппах у пациентов с гиподинамией было выявлено снижение ЭЗВД и ЭНВД по сравнению с пациентами, имеющими достаточный уровень физической активности. Так, в подгруппе 1 а средний показатель ЭЗВД составил $8,33 \pm 0,67\%$ по сравнению с подгруппой 1 б (ЭЗВД = $5,79 \pm 0,49\%$; $p = 0,008$). В подгруппе 2 а средний показатель ЭЗВД ($10,09 \pm 0,86\%$) был значимо выше аналогичного показателя подгруппы 2 б ($7,53 \pm 0,39\%$; $p = 0,01$), значимых различий ЭНВД между подгруппами выявлено не было. Кроме того, установлено существенное снижение ЭЗВД на фоне гиподинамии в подгруппе пациентов с АГ и ожирением по сравнению с больными АГ без ожирения ($p = 0,009$). Средние параметры ЭЗВД и ЭНВД отображены на рисунке 2.

Обращает на себя внимание тот факт, что в подгруппах пациентов с гиподинамией установлены более высокие показатели психоэмоционального напряжения по сравнению с физически активными пациентами. Так, в подгруппе 1 б средний уровень

личностной тревожности составил $44,6 \pm 1,1$ балла, реактивной тревожности — $42,1 \pm 0,9$ балла, ППН — $145,7 \pm 1,8$ балла, что значимо превышало аналогичные показатели в подгруппе 1 а, где средний уровень личностной тревожности был $40,3 \pm 1,6$ балла ($p = 0,036$), реактивной тревожности — $36,9 \pm 1,2$ балла ($p = 0,003$), ППН — $139,0 \pm 1,7$ балла ($p = 0,006$). В подгруппе 2 б также наблюдались значимые различия средних уровней личностной ($47,3 \pm 0,9$ балла) и реактивной тревожности ($43,5 \pm 0,8$ балла), ППН ($147,5 \pm 1,6$ балла) по сравнению с подгруппой 2 а, где личностная тревожность составила $41,8 \pm 1,0$ балла ($p = 0,0004$), реактивная тревожность — $39,5 \pm 0,8$ балла ($p = 0,003$), ППН — $137,7 \pm 2,0$ балла ($p = 0,0002$).

Таким образом, отсутствие систематической физической активности у пациентов с АГ сопряжено с повышением восприимчивости и снижением адаптации к психоэмоциональным раздражителям, что может быть связывающим звеном в формировании ЭД.

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи параметров эндотелиальной функции со степенью реактивной и личностной тревожности, ППН и уровнем физической активности пациентов в исследуемых группах были выявлены определенные особенности. В группе пациентов с АГ и ожирением наблюдалась обратная связь ЭЗВД с уровнем реактивной тревожности ($r = -0,54$; $p = 0,0007$), личностной тревожности ($r = -0,46$; $p = 0,005$), ППН ($r = -0,50$; $p = 0,002$) и прямая связь с уровнем физической активности ($r = 0,42$; $p = 0,01$). Значимых корреляций ЭНВД с указанными показателями выявлено не было. В группе

СЫВОРОТОЧНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КОРТИЗОЛА В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

Группа 1			Группа 2		
890,2 ± 56,7 нмоль/л			698,3 ± 34,5 нмоль/л*		
Терциль 1 (ППН = 133,8 ± 1,6 балла)	Терциль 2 (ППН = 144,1 ± 0,6 балла)	Терциль 3 (ППН = 151,4 ± 0,8 балла)	Терциль 1 (ППН = 133,4 ± 2,1 балла)	Терциль 2 (ППН = 145,2 ± 0,9 балла)	Терциль 3 (ППН = 152,1 ± 0,6 балла)
712,7 ± 44,4 нмоль/л °	769,3 ± 51,7 нмоль/л °	1194,2 ± 104,6 нмоль/л	566,0 ± 19,8 нмоль/л #	609,3 ± 51,6 нмоль/л #	939,4 ± 33,0 нмоль/л

Примечание: ППН — показатель психической напряженности; * — $p < 0,05$ по отношению к группе 1; ° — $p < 0,05$ по отношению к терцилю 3 (группа 1); # — $p < 0,05$ по отношению к терцилю 3 (группа 2).

пациентов с АГ без ожирения была установлена обратная связь ЭЗВД с ППН ($r = -0,42$; $p = 0,007$) и ЭНВД с ППН ($r = -0,33$; $p = 0,04$), прямая связь ЭЗВД и ЭНВД с уровнем физической активности ($r = 0,46$; $p = 0,002$ и $r = 0,33$; $p = 0,04$ соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что величина ЭЗВД находится в более тесной взаимосвязи с уровнем психоэмоционального напряжения и физической активности пациентов, чем ЭНВД.

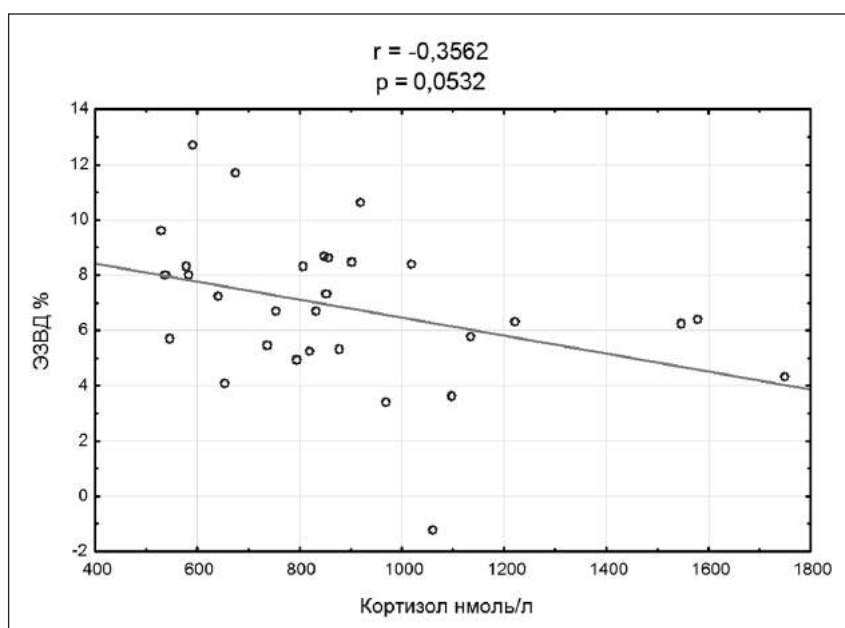
Дальнейшим этапом исследования явилось изучение взаимосвязи сосудодвигательной функции эндотелия с сывороточной концентрацией кортизола.

В таблице приведены данные по средним концентрациям кортизола в исследуемых группах и подгруппах. Каждая из вышеуказанных групп была разделена на 3 подгруппы (терцили) в за-

висимости от показателя психической напряженности, согласно шкале PSM-25, при этом терциль 1 соответствовал минимальным значениям ППН, терциль 2 — средним, терциль 3 — максимальным значениям ППН.

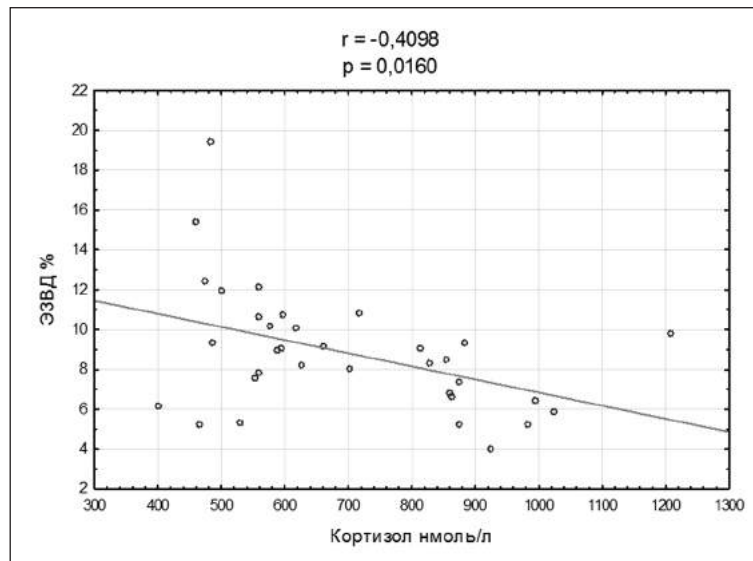
Обращает на себя внимание то, что наиболее высокие уровни кортизола имели место в подгруппах пациентов с максимальным уровнем хронического психоэмоционального стресса как при наличии, так и при отсутствии ожирения. Тот факт, что уровни кортизола в крови были связаны с показателями психоэмоционального стресса, является подтверждением его ключевой роли в реализации влияния психологических факторов на развитие АГ. Так, имели место прямые связи концентрации кортизола с показателями личностной тревожности, реактивной тревожности и ППН как в группе АГ с ожире-

Рисунок 3. Взаимосвязь между концентрацией кортизола крови и показателем эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением



Примечание: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация.

Рисунок 4. Взаимосвязь между концентрацией кортизола крови и показателем эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с артериальной гипертензией без ожирения



Примечание: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация.

нием ($r = 0,62$; $r = 0,59$; $r = 0,57$ соответственно; все $p < 0,05$), так и в группе АГ без ожирения ($r = 0,56$; $r = 0,46$; $r = 0,66$ соответственно; все $p < 0,05$). В обеих группах с АГ была выявлена обратная связь ЭЗВД с уровнем кортизола, что представлено на рисунках 3 и 4. Так, коэффициент корреляции в группе 1 составил $-0,36$ ($p = 0,05$), в группе 2 был равен $-0,41$ ($p = 0,02$). Установленная взаимосвязь указывает на то, что одним из возможных механизмов ухудшения вазодилатирующей функции эндотелия под действием хронического психоэмоционального напряжения является активация нейрогуморальных механизмов с повышением секреции кортизола.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о существовании неблагоприятного влияния психоэмоциональных факторов на состояние вазодилатационного резерва эндотелия, что подтверждается выявленными в ходе нашего исследования обратными связями параметров ЭЗВД и ЭНВД с психоэмоциональным статусом пациентов, определяемым по ППН, уровню личностной и реактивной тревожности. Полученные нами данные также подтверждают данные других научных исследований о роли психоэмоционального стресса в формировании ЭД. Так, согласно результатам исследований В. Mausbach с соавторами (2010), у лиц, подвергающихся хроническому стрессу, связанному с постоянным уходом за больным членом семьи, регистрируются значительно худшие результаты ЭЗВД по сравнению с лицами, не испытывающими стресс, что подчеркивало связь психоэмоционального на-

пряжения с ЭД. При этом значимых различий в показателях ЭНВД выявлено не было [16]. Н. S. Kim с соавторами (2013) было установлено резкое ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия в пробах с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина у женщин с более высоким уровнем дистресса, согласно опроснику SCL-90-R [17]. А. Non с соавторами (2014) наблюдали повышение концентрации растворимых молекул межклеточной адгезии (sICAM-1) и сосудисто-клеточной адгезии (sVCAM-1), стимулирующих миграцию лейкоцитов в стенку артерии и способствующих развитию воспалительной реакции, у мужчин, испытывающих частый стресс на работе или дома [9]. Одним из патогенетических механизмов развития ЭД при действии стрессовых факторов является гиперпродукция кортизола, ухудшающего преимущественно ЭЗВД за счет подавления экспрессии и инактивации эндотелиальной NO-синтетазы, снижения продукции и увеличения деградации NO, смещения баланса в сторону синтеза эндотелиальных вазоконстрикторов [8]. Данная концепция также подтверждается результатами нашего исследования, учитывая выявленную обратную взаимосвязь концентрации кортизола с показателями ЭЗВД. Кроме того, обращает на себя внимание значимое ухудшение ЭЗВД на фоне присоединения к АГ ожирения, что также сопровождалось увеличением сывороточной концентрации кортизола. Как известно, ожирение может являться самостоятельным фактором, способствующим ухудшению эндотелиальной функции, посредством ряда патогенетических механизмов, а именно гиперсимпатикотонии, чрезмерной акти-

вации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, инсулинорезистентности, повышенной продукции провоспалительных цитокинов, лептина, резистина и других биологически активных веществ [10, 18].

С другой стороны, гиподинамия рассматривается в качестве дополнительного фактора, усугубляющего последствия психоэмоционального стресса. Исходя из полученных нами данных, у пациентов с гиподинамией наблюдалось значимое снижение как ЭЗВД, так и ЭНВД, по сравнению с пациентами с достаточным уровнем физической активности. Более того, на фоне гиподинамии у обследуемых пациентов отмечалось повышение ППН, реактивной и личностной тревожности. В современной литературе существуют убедительные доказательства благоприятного влияния систематической физической активности на здоровье человека, в том числе и за счет улучшения эндотелиальной функции. Так, J. Park с соавторами (2012) наблюдали уменьшение толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий и увеличение процента эндотелиальных клеток-предшественниц, что рассматривалось как восстановление эндотелиальной функции у детей с ожирением на фоне регулярных физических нагрузок в течение 12 недель [19]. В исследовании J. Merino с соавторами (2015) было выявлено, что регулярная физическая активность, уровень которой даже ниже международных рекомендаций, способствует стимуляции эндогенной антиоксидантной защиты и снижению проявлений оксидативного стресса, а также улучшению сосудодвигательной функции [20]. Систематические физические нагрузки поддерживают сопротивляемость и устойчивость организма к действию неблагоприятных стрессовых факторов, стабилизируют психоэмоциональный фон, снижают уровень тревожности и депрессии [21]. Однако взаимоотношения психоэмоциональных факторов, физической активности и показателей эндотелиальной функции недостаточно исследованы на сегодняшний день.

Заключение

Существует тесная связь хронического психоэмоционального напряжения и гиподинамии с формированием вазодилатационной недостаточности у больных АГ независимо от наличия либо отсутствия сопутствующего абдоминального ожирения. В то же время наличие абдоминального ожирения ассоциировано с дополнительным снижением как эндотелийзависимого, так и эндотелийнезависимого вазодилатационного резерва.

Тот факт, что и психоэмоциональное напряжение, и гиподинамия, и ожирение в наибольшей

степени способствуют снижению ЭЗВД, в значительной степени влияя на ЭНВД, указывает на то, что прогипертензивное действие указанных факторов реализуется преимущественно за счет снижения вазодилатационного потенциала эндотелия, а кортизол может рассматриваться в качестве одного из медиаторов, опосредующих действие как нейрогенных, так и метаболических механизмов, лежащих в основе формирования АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? [Internet] BioMed research international. 2014;2014:598271. doi:10.1155/2014/598271 [cited 2016 June 20]. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/598271/>
2. Li Q, Youn J-Y, Cai H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension. *J Hypertens* 2015;33(6):1128–1136.
3. Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J Korean Med Sci*. 2015;30(9):1213–1225.
4. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension [Internet]. BioMed Research International. 2014; Article ID 406960. doi:10.1155/2014/406960 [cited 2016 June 20]. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/406960/>
5. 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.
6. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Ann Rev Public Health*. 2013;34:337–354.
7. 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].
8. Toda N, Nakanishi-Toda M. How mental stress affects endothelial function. *Pflügers Archive*. 2011;462(6):779–794.
9. 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 2016 June 22]. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094474>
10. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10(6):364–376.
11. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии.

Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Recommendations for the management of arterial hypertension. Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].

12. 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.

13. Водопьянова Н. Е. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер, 2009. С. 336. [Vodopianova NE. Psychodiagnostics of stress. St Petersburg: Piter, 2009. 336 p. In Russian].

14. Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилберга. Л.: ЛНИИФК, 1976. с. 18. [Khanin YuL. Manual for the state-trait anxiety inventory by Spielberger CD. Leningrad: LNIIFK; 1976. 18 p. In Russian].

15. Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Бойцов С. А. Методические рекомендации. Обеспечение физической активности у граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. Москва, 2015. С. 95. [Bubnova MG, Aronov DM, Boytsov SA. Provision of physical activity in people with limitations in health. Moscow, 2015. 95 p. In Russian].

16. Mausbach BT, Røepke 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

17. 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

18. Incollingo Rodriguez AC, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;62:301–18. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.014

19. Park J-H, Miyashita M, Kwon Y-C, Park H-T, Kim E-H, Park J-K et al. A 12-week after-school physical activity program improves endothelial cell function in overweight and obese children: a randomised controlled study. *BMC Pediatrics*. 2012;12:111. doi:10.1186/1471-2431-12-111

20. Merino J, Ferré R, Girona J, Aguas D, Cabré A, Plana N et al. Physical activity below the minimum international recommendations improves oxidative stress, ADMA levels, resting heart rate and small artery endothelial function. *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27(1):9–16. doi: 10.1016/j.arteri.2014.04.004

21. Toker S, Biron M. Job burnout and depression: unraveling their temporal relationship and considering the role of physical activity. *Journal of Applied Psychology*. 2012;97(3):699–710. doi: 10.1037/a0026914

Информация об авторах

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

Стилиди Михаил Иванович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник департамента общественной медицины факультета медицинских наук Арктического университета в Норвегии;

Гордиенко Андрей Иванович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени

С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени 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 «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»;

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

Author information

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

Mikhail I. Stylidis, MD, PhD, Researcher, Faculty of Health Sciences, Department of Community Medicine, Arctic University of Norway;

Andrey I. Gordienko, MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

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

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