

УДК 612.186.6+612.432/.434+616.12-008.331.1:656.2-051

## РОЛЬ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-КОРТИКОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МАШИНИСТОВ МАГИСТРАЛЬНЫХ ЛОКОМОТИВОВ

Луцкий И.С., Зяблицев С.В., Чернобривцев П.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

При обследовании 160 машинистов магистральных локомотивов, которые имели различный стаж работы, было показано, что гиперкортицизм имел место при небольшом стаже работы (первые годы) и при стаже более 10 лет. В первые годы гиперкортицизм был обусловлен активацией гипоталамуса (третичный – стрессогенный), а в последующем – активацией гипофиза (вторичный), что могло быть связано с формированием в ЦНС генератора патологически усиленного возбуждения и вовлечением симпато-адреналовой системы. Этот процесс мог обуславливать развитие стойкой артериальной гипертензии у этого контингента работников железнодорожного транспорта.

Ключевые слова: кортикотропин-рилизинг-гормон, адренкортикотропный гормон, кортизол, кортикостерон, артериальная гипертензия, хронический стресс

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим и наиболее частым фактором развития острых и хронических форм сосудисто-мозговых и сердечно-сосудистых заболеваний [1,12]. Хотя АГ является наиболее изученным фактором риска развития этой патологии, отдельные механизмы ее формирования требуют уточнения и дальнейшего исследования. В частности, не достаточно хорошо изучены стрессорные факторы, способствующие формированию АГ при действии острого и хронического стресса [4,9,10,11]. Как следует из работ Г. Селье, стресс представляет собой “общий адаптационный синдром”, развивающийся в ответ на действие различных по качеству относительно сильных раздражителей. Главным его проявлением является активизация высших звеньев нейро-гормональных систем, в том числе симпато-адреналовой (САС) и гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой (ГГКС) систем. В результате возникает два типа реакций: специфическая – с мобилизацией функциональной системы, ответственной за адаптацию к данному конкретному фактору [3] и неспецифическая, возникающая при воздействии любого мощного раздражителя и проявляющаяся в виде стандартной активации стресс-реализующих систем [6].

Не умоляя положительной роли стресса в реализации срочного этапа адаптации, необходимо отметить, что длительная активация стресс-реализующих механизмов часто приводит к проявлению отрицательного, повреждающего действия стресс-реакции. Вследствие необычайно длительного и интенсивного воздействия высоких concentra-

ций катехоламинов, глюко- и минералокортикоидов, других стрессорных гормонов происходит формирование различных повреждений, составляющих основу так называемых стрессорных заболеваний [8].

Развитие железнодорожного транспорта тесно связано с прогрессом технической отрасли и сопровождается возрастанием скорости движения поездов, увеличением технической оснащённости локомотивов и средств управления движением. В этой связи возрастает значение человеческого фактора в управлении этой системой, увеличивается ответственность за правильность и быстроту принятия решений [2, 5, 7]. Профессиональная деятельность машинистов локомотивов подвержена воздействию различных производственных факторов, оказывающих негативное воздействие на функциональное состояние организма. Наиболее значимым из них является повышенное и длительно воздействующее психоэмоциональное напряжение. Из негативных факторов следует также отметить высокую ответственность за принятие решений, работу в ночное время, монотонность труда, замкнутость пространства, воздействие электромагнитных волн. Отрицательное влияние перечисленных факторов возрастает с увеличением скорости движения локомотива [2].

В связи с изложенным, целью данной работы явилось изучение роли одной из основных нейро-регуляторных систем – ГГКС в формировании артериальной гипертензии при воздействии длительного производственного напряжения у машинистов магистральных локомотивов.

### Материал и методы

В качестве объекта исследования обследовали 160 машинистов магистральных локомотивов (ММЛ). Выбор был обусловлен тем, что по определению Международной организации труда работа машинистов локомотивов признана одной из наиболее стрессогенных. Для оценки функционального состояния ГГКС исследуемые были распределены на 5 групп в зависимости от возраста и стажа работы (СР). 1-я группа – 30 ММЛ после окончания техникума, возраст  $19,3 \pm 0,9$  года, СР – до 1 года; 2-я группа – 39 ММЛ, возраст  $27,3 \pm 1,3$  года, СР – от 5 до 7 лет; 3-я группа – 31 ММЛ, возраст  $37,3 \pm 1,1$  года, СР – от 14 до 17 лет; 4-я группа – 30 ММЛ, возраст  $47,0 \pm 1,1$  года, СР – от 21 до 24 лет; 5-я группа – 30 ММЛ, возраст  $56,5 \pm 1,0$  года, СР – от 30 до 34 лет. В качестве группы сравнения (контроля) обследовали 100 практически здоровых мужчин-добровольцев, работа которых не связана с влиянием стрессогенных факторов (электрики, грузчики, инженеры). Обследованные группы сравнения были распределены на группы, идентичные по возрастным параметрам ММЛ. 1-я группа сравнения – 20 человек, возраст  $19,6 \pm 0,9$ ; 2-я группа сравнения – 20 человек, возраст  $26,4 \pm 0,8$  года; 3-я группа сравнения – 20 человек, возраст  $34,5 \pm 1,2$  года; 4-я группа сравнения – 20 человек, возраст  $45,1 \pm 1,0$  года; 5-я группа сравнения – 20 человек, возраст  $55,3 \pm 1,1$  года.

Функциональное состояние центрального звена ГГКС оценивали по содержанию в сыворотке крови кортикотропин-релизинг гормона (КРГ) и адренокортикотропного гормона (АКТГ), которые определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы DSL (США). Периферическое звено ГГКС оценивали по содержанию кортизола (Кр) и его прямого метаболита – кортикостерона (Кс) в периферической крови методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы DRG (ФРГ). Динамику артериального давления (АД) в группах изучали методом холтеровского мониторинга АД с помощью аппарата «Кардиотехника -04» производства ИНКАРТ (Россия). Показатели АД в группах были следующими (мм рт. ст.): 1-я –  $127,7/71,9$ ; 2-я –  $134,1/76,7$ ; 3-я –  $136,7/85,7$ ; 4-я –  $141,3/89,7$ ; 5-я –  $142,2/93,5$ .

### Результаты и их обсуждение

Результаты определения в крови гормонов ГГКС показали следующее. Отмечено, что у ММЛ 1-й группы имела место активация функционального состояния как центрального, так и периферического звеньев

ГГКС – содержание всех изученных гормонов было увеличено на 25-55% от соответствующих значений группы сравнения. Безусловно, это подтверждало высказанное выше предположение о роли активации нейрогормональных регуляторных систем в формировании острой стрессогенной реакции. При этом было отмечено более выраженное увеличение содержания центральных гормонов: КРГ – на 52,3%, а АКТГ – на 54,9% по сравнению с периферическими (Кр – на 26,2%; Кс – на 27,3%;  $p < 0,05$  во всех случаях). Эти данные свидетельствовали о более выраженной активации центральных регуляторных механизмов и подтверждали их пусковую роль в формировании стрессорной реакции.

У ММЛ 2-й группы повышенным по сравнению с показателем группы сравнения оказался только уровень в крови КРГ (на 47,8%,  $p < 0,05$ ). Все остальные параметры функционирования ГГКС статистически не отличались от контрольных величин. Этот факт, на наш взгляд, являлся весьма примечательным поскольку показывал, что первичную активацию ГГКС сменяло состояние стабилизации. Иными словами, после развития первой стадии общеадаптационного синдрома («реакция тревоги» по Г. Селье, 1977) формировалась следующая стадия – «реакция резистентности». Наши данные позволили установить, что в основе этого феномена лежало восстановление функциональной активности гипофизарного и надпочечникового звеньев ГГКС. Эта стадия формировалась в течение 5-7 лет работы ММЛ. Необходимо заметить, что все-таки уровень КРГ оставался повышенным. Это давало основание предположить, что гиперактивация высших отделов регуляции сохранялась и в этот период, то есть ничто не препятствовало реализации действия стрессогенных факторов на ЦНС. С другой стороны, восстановление активности гипофиза и надпочечников позволило предположить, что в этот период формировались стресс-лимитирующие механизмы, которые и ограничивали гиперергическую реакцию этих звеньев ГГКС. К таким механизмам с полным основанием можно отнести центральную и периферическую эндорфин-и энкефалинергическую, ГАМК-ергическую систему и др.

У ММЛ 3-й группы была отмечена активация всех изученных звеньев ГГКС, но выражена она была в разной степени. Так, максимального прироста достиг уровень в крови АКТГ (до 202,8% по сравнению со значением в соответствующей группе сравнения;  $p < 0,01$ ). При этом уровни Кр и Кс также были повышены, но в меньшей степени

(на 18,7 % и 28,3 %, соответственно;  $p < 0,05$  в обоих случаях). Уровень КРГ был умеренно повышенным (на 22,7 %;  $p < 0,05$ ). Таким образом, в этот период (СР – 14-17 лет) отмечена повторная активация коры надпочечников, однако, для реализации этого эффекта было необходимо резкое (двукратное) увеличение содержания в крови АКТГ. Кроме того, как явствует из полученных данных, не срабатывали петли отрицательных обратных связей. Глюкокортикоиды в повышенных концентрациях должны были угнетать секрецию как КРГ, так и АКТГ. Однако этого не происходило, что указывало на реализацию действия на уровне гипоталамо-гипофизарной системы каких-то активирующих факторов. Видимо, к этому периоду в ЦНС формировалась устойчивая патологическая детерминанта, так называемый «генератор патологически усиленного возбуждения» (Г.Н. Крыжановский, 1996). Эта система циркуляции патологического возбуждения формировалась под воздействием комплекса стрессогенных факторов производства и могла вовлекать структуры лимбической системы, ядра таламуса и гипоталамуса, гипофиз. Результирующей этого являлась артериальная гипертензия, степень которой к этому периоду существенно возрастала. Примечательно, что к этому периоду (14-17 лет работы) максимальной выраженности достигала реакция гипофиза.

В 4-й группе уровни АКТГ, Кр и Кс были равномерно повышены (до 40-65 % от уровней соответствующих групп сравнения;  $p < 0,05$  во всех случаях). Это указывало на сохраняющуюся активацию функционального состояния ГГКС. При этом содержание КРГ в этот период не отличалось от показателя соответствующей группы сравнения. Это указывало на формирование стойкого гиперкортицизма причиной которого была активация гипофизарного звена. Видимо к этому периоду (СР – 21-24 года) в ЦНС уже сформировалась стойкая патологическая доминанта, которая включала гипофиз.

В 5-й группе закономерность реакции ГГКС не менялась: уровень КРГ не отличался от показателя группы сравнения, тогда как остальные параметры были повышены. Особенно прироста достигал уровень в крови АКТГ (218,5 %), что указывало на максимальную активацию гипофизарного звена ГГКС в этот период.

Необходимо отметить, что содержание КРГ после максимального прироста у ММЛ 1-й группы планомерно снижалось и уже в 3-й группе достигло контрольных значений. При этом содержание АКТГ после восстановления во 2-й группе проявляло выраженную

тенденцию к увеличению в 3-й, 4-й и, особенно, 5-й группах. Гормоны коры надпочечников проявляли согласованную реакцию с АКТГ – восстановление во 2-й и прирост в 3-5-ой группах. Согласно теории об общеадаптационном синдроме вслед за стадией резистентности следует стадия истощения. У ММЛ даже при стаже работы 30-34 года истощения ГГКС не наблюдалось. Однако имело место постоянное статистически достоверное увеличение в крови содержания глюкокортикоидов, что вполне можно расценивать как центральный гиперкортицизм.

При стаже работы до 5-7 лет максимально был выражен прирост КРГ, что говорило о первоначальной пусковой роли гипоталамуса, которая затем (при стаже более 10 лет) переходила к гипофизу. Причины такого «функционального выключения» гипоталамуса, видимо, кроются в особенностях нейрохимических взаимоотношений при хроническом стрессе техногенного характера у ММЛ. На первом этапе (первые годы работы ММЛ) реализуются механизмы запуска острой стресс реакции и вовлекаются центральные механизмы, гиперкортицизм носит третичный (гипоталамический) характер. На втором этапе (5-7 лет работы) развивается стадия резистентности – параметры функционирования ГГКС возвращаются к норме и только КРГ остается повышенным. С увеличением стажа работы наступает третий этап, когда гипоталамус функционально выключается и функция «водителя ритма» передается гипофизу. На наш взгляд это знаменует формирование патологического генератора устойчивого возбуждения в структурах ЦНС, который минуя гипоталамус напрямую активирует гипофиз. Возможно, что это реализуется через симпатические нервные волокна, которые в избытке иннервируют переднюю долю гипофиза и способны напрямую усиливать процесс нейросекреции. Гиперкортицизм приобретает характер вторичного (гипофизарного). Постоянно высокий уровень в крови глюкокортикоидов потенцирует пресорное действие катехоламинов и способствует формированию АГ.

#### Выводы

1. ГГКС у ММЛ находится в состоянии повышенной функциональной активности, что может способствовать развитию АГ у этой категории работников железнодорожного транспорта.
2. Реакция ГГКС в процессе увеличения СР у ММЛ характеризуется определенной стадийностью: в первые годы работы гиперкортицизм определяется запуском острой стресс-реакции и реализуется за

счет активации гипоталамического звена ГГКС (третичный гиперкортицизм, который можно охарактеризовать как стрессогенный); при СР 5-7 лет формируется стадия резистентности – гиперкортицизма нет; при увеличении СР до 10 лет и более вновь формируется гиперкортицизм, который на этот раз запускается гипофизом (вторичный гиперкортицизм, который носит патологический характер).

3. С учетом полученных данных необходимо проводить комплекс лечебно-профилактических мероприятий, который при небольшом стаже работы (первые годы) должен включать психоэмоциональные разгрузки, антистрессовые мероприятия, а при большом стаже (более 10 лет) – медикаментозную антигипертензивную терапию.

### Литература

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 228 с.
2. Люлько О.М. Медичний контроль за безпекою руху / О.М. Люлько, В.М. Івасенко, Л.В. Степаненко // Медицина залізничного транспорту України. – 2008. - № 23. – С.86-89.
3. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений миокарда / Ме-ерсон Ф.З. - М., 1984. - 272 с.
4. Наймушина А.Г. Распространенность факторов риска артериальной гипертензии у мужчин в открытой популяции города Тюмени / А.Г. Наймушина // Известия Самарского науч. центра Рос. акад. наук. – 2009. – Т.11. - № 1(6). – С.1178 – 81.
5. Остапчук В.М. Медичні аспекти безпеки руху на швидкісних залізничних магістралях. Надійність людини – сучасний погляд на проблему / В.М. Остапчук, О.М. Тубольцев, Г.І. Кочуев // Медицина залізничного транспорту України. – 2002. - № 3. – С.10 - 12.
6. Пшенникова М.Л. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Л. Пшенникова // Патология, физиология и экспериментальная терапия. - 2000. - № 3. - С. 20 - 26.
7. Тонкова Е.А. «Синдром здорового рабочего» у машинистов локомотивов / Е.А. Тонкова, В.А. Нифантов, Л.В. Зуева // Мат. I Международной конференции «Ак-

туальные вопросы железнодорожной медицины». – М., 2004. - С. 110-112.

8. Шабалин А.В. Роль психологического стресса в развитии эссенциальной артериальной гипертензии / А.В. Шабалин, Е.Н. Гуляева, С.В. Мышкин, О.В. [и др.] / Бюллетень СО РАМН. – 2004. - № 4 (114). – С.1 – 6.
9. Dimsdale J.E. Psychological stress and cardiovascular disease / J.E. Dimsdale / J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. - №51. – P. 1237 - 1246.
10. Messerli F.H. Essential hypertension / F.H. Messerli, B. Williams, E. Ritz // Lancet. – 2007. – № 370. – P. 591 – 603.
11. Pagani M. Cardiovascular physiology, emotions, and clinical applications: are we ready for prime time? / M. Pagani, D. Lucini // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2008. - №295. – P. 1-3.
12. Williams B. Year in Hypertension / B. Williams // J. Am. Cardiol. – 2008. – № 51. – P. 1803 – 1817.

### Резюме

#### ЗНАЧЕННЯ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-КОРТИКОАДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ У ФОРМУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У МАШИНІСТІВ МАГІСТРАЛЬНИХ ЛОКОМОТИВІВ

Луцький І.С., Зяблицев С.В., Чорнобривцев П.А.

При обстеженні 160 машиністів магістральних локомотивів, які мали різний стаж праці, було показано, що гіперкортицизм мав місце при невеликому стажі роботи (перші роки) та при стажі більш 10 років. У перші роки гіперкортицизм був обумовлений активацією гіпоталамусу (третинний – стрессогенний), а у подальшому – активацією гіпофізу (вторинний), що могло бути пов'язано із формуванням в ЦНС генератору патологічно посиленого збудження та залученням симпато-адреналової системи. Цій процес мав обумовлювати розвиток стійкої артеріальної гіпертензії у цього контингенту робітників залізнично-дорожнього транспорту.

**Ключові слова:** кортикотропін-релізінг-гормон, адренкортикотропний гормон, кортизол, кортикостерон, артеріальна гіпертензія, хронічний стрес

**Summary**

THE ROLE OF HYPOTHALAMIC-HYPOPHIS-CORTICOADRENAL SYSTEM IN ARTERIAL HYPERTENSION FORMATION AT MACHINISTS OF THE MAIN LOCOMOTIVES

*Lutsky I.S., Ziablitsev S.V., Chernobrivtsev P.A.*

At inspection of 160 machinists of the main locomotives which had the various experience of work, it has been shown that hypercorticism took place at the small experience of work (the first years) and at the experience more than 10 years. In the first years hypercorticism has been caused by activation of the hypothalamus (tertiary – stressogenus), and in the subsequent – hypophysis activation

(secondary) that could be connected with formation in CNS the generator of pathologically strengthened excitation and involving sympatho-adrenal system. This process could cause development of a proof arterial hypertension in this contingent of workers of the railway transportation.

*Keywords: corticotropin-releasing-hormone, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, corticosterone, arterial hypertension, chronic stress*

*Впервые поступила в редакцию 04.05.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 614.2:616.89-008.441.13

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НООФЕНА В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АНГИОДИСТОНИИ**

**Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С., Кубарева Д.А., \*\*Бакуменко И.К., \*Кубарев А.В.**

*Одесский национальный медицинский университет;*

*\*Одесская городская детская клиническая больница №3;*

*\*\*ГУ «Луганский государственный медицинский университет»*

Приведены данные собственных наблюдений за подростками с синдромом вегетативной дистонии и связанных с ней моторными расстройствами. В комплексном лечении был применен Ноофен. Под влиянием лечения значительно улучшилось общее клиническое состояние пациентов, были устранены гиперкинетический синдром, а также усиленный физиологический тремор. По мнению авторов, применение Ноофена является патогенетически обусловленным при вегетативных дисфункциях и коморбидных моторных расстройствах. Ноофен вызывает вегетотропное, симпатиколитическое и адаптогенное воздействия, а также антипароксизмальный эффект.

*Ключевые слова: подростки, церебральная ангиодистония, тремор, Ноофен, лечение*

**Введение**

Синдром вегетативной дистонии (СВД) - обобщающий термин и по-разному трактуемое клиническое понятие. Основным патогенетическим механизмом СВД является дисбаланс вегетативной регуляции, дисфункция симпато-парасимпатических взаимоотношений с перманентным или пароксизмальным течением, имеющая генерализованный, преимущественно системный характер [1-3]. При этом нарушаются интегративные взаимосвязи между надсегментарными вегетативными структурами, что проявляется в виде эмоциональных, сенсо-моторных, эндокринно-висцеральных и др. расстройств, и, следствие этого, - явлениями дезадаптации.

Наиболее частым проявлением СВД является церебральная ангиодистония, которая может существенным образом детерминировать центральные отделы регуляции ВНС. Одними из наиболее важных в клинических проявлениях СВД являются моторные нарушения, что свидетельствует в пользу необходимости дополнительной коррекции двигательных расстройств в структуре СВД. Акцентирование внимания на элементах моторной системы в клинической невровегетологии оправдано информативностью, возможностью объективизации ряда функциональных расстройств. Тремор (Т) часто является основным симптомом вегетативных дисфункций двигательной сферы [4], частым признаком вегетативной дисрегуляции [5] и выраженной лабильности ВНС [6].