Ж.И. Радкевич[2], Н.П. Митьковская[1], Е.А. Григоренко[1],
Н.П. Денисевич, А.Ф. Пинчук

СУБСТАНЦИЯ «Р» КАК РЕГУЛЯТОР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И СИСТЕМНЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ СТРЕССОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

[1]УО «Белорусский государственный медицинский университет»
[2]УЗ «Солигорская ЦРБ», поликлиника ОАО «Беларуськалий», г. Солигорск, Республика Беларусь

Проведено комплексное исследование сердечно-сосудистой системы, углеводного обмена, антиоксидантной защиты, сывороточного содержания гормонов и нейропептида «Р» у лиц тяжелого физического труда, изучены корреляционные взаимоотношения параметров. Выявлено негативное влияние тяжелого физического труда на инсулинорезистентность. Результаты нейрогуморальных взаимоотношений указывают на вовлечение субстанции «Р» в единые патогенетические механизмы сердечно-сосудистых и эндокринных расстройств. На основании полученных результатов авторами обсуждается инновационная гипотеза формирования инсулинорезистентности как следствия нейроиммуноэндокринных нарушений, возникающих при хроническом стрессовом воздействии.

Ключевые слова: *стресс, сердечно-сосудистая система, инсулинорезистент-ность, нейропептид «р», горнорабочие калийных рудников.*

J.I. Radkevich[2], N.P. Mitkovskaya[1], E.A. Grigorenko[1], N.P. Denisevich, A.F. Pinchuk

SUBSTANCE «P» AS REGULATOR OF METABOLIC AND SYSTEMIC HEMODYNAMIC REACTIONS UNDER CHRONIC EXPOSURE TO STRESSORS

A comprehensive study was done of cardiovascular system, carbohydrate metabolism, antioxidant protection, serum content of hormones and neuropeptide «P» in workers of heavy manual labor. Correlated interrelations of the parameters were investigated. A negative effect of heavy manual labor on insulin resistance was revealed. The results of correlated interrelations point out to the involvement of substance «P» in integrated pathogenetic mechanisms of cardiovascular and endocrine disorders. On the basis of the obtained results the authors are discussing an innovative hypothesis of formation of insulin resistance as a consequence of neuro-immune-endocrine disorders, which emerge under chronic exposure to stress.

Key words: *stress, cardiovascular system, insulin resistance, neuropeptide «p», potassium miners.*

Связь телесных недугов с пережитыми эмоциональными потрясениями отмечена врачами еще со времен Авиценны. По определению Г. Селье, основоположника учения о стрессе, стресс-реакция организма – это «общий адаптационный синдром». На любой стресс живой организм реагирует генерализованной ответной реакцией. При этом важную роль в формировании ответа играют связи между нервной, гормональной и висцеральными системами. Адаптивный эффект стресс-реакции можно ожидать только в случае умеренного по силе и продолжительности действия стрессового фактора. Высокая интенсивность стресса либо длительное его воздействие может превратить положительные (адаптивные) эффекты стресс-реакции в повреждающие, т.к. длительная нагрузка сопровождается снижением надежности функций, повышенным расходованием энергетических и пластических ресурсов, развитием недостаточности компенсаторно-приспособительных механизмов [11].

Исследования показывают, что в современном социуме хронический стресс может лежать в основе повышения заболеваемости депрессией, атеро-склерозом, играть существенную и независимую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Одним из механизмов перечислен-ных нарушений является провокация провоспалительного ответа лейкоцитов посредством высвобождения цитокинов в ответ на длительное стрессорное воздействие [30, 42].

Работа шахтера связана с систематическим воздействием комбинации физических и психоэмоциональных стресс-факторов и относится к категории экстремальных условий труда.

В связи с частым атипичным течением ишемической болезни сердца у шахтеров, данными об увеличении частоты и снижении возраста наступления у них внезапной сердечной смерти [5, 22, 26] мы считали важным изучить со-стояние инсулинорезистентности у данной категории лиц, поскольку наруше-ние толерантности к глюкозе является достоверным предиктором уровня смертности от ишемических осложнений атеросклероза, атероматоза и инфаркта миокарда [8, 23], гиперинсулинемия является независимым фактором риска развития ИБС у лиц, не имеющих сахарного диабета 2 типа [29, 40], безболевой характер течения ИБС у лиц трудоспособного возраста чаще встречается при сахарном диабете.

Устойчивость организма к повреждениям в условиях стресса определяется соотношением активности стресс-системы и стресслимитирующих систем. Одним из регуляторных стресслимитирующих факторов, оказывающих влияние на активность стресс-системы является эндогенный нейропептид – вещество «Р» (субстанция «Р») [19]. Содержание вещества «Р» в крови человека и влияние его концентрации на различные функции организма в литературных источниках освещено недостаточно, имеющиеся сообщения неоднозначны и противоречивы. Наряду с тем, что нейропептид «Р» рассматривается как стресслимитирующий фактор на центральном уровне, в современной литературе существуют представления о роли его, как индуктора ранних локальных и системных защитных реакций при воспалении и повреждении тканей, нейрофизиологическом регуляторе тканеспецифического синтеза лимфоцитов определенного типа [2].

В настоящее время хроническое воспаление рассматривается как составная часть [45], либо триггер развития синдрома инсулинорезистентности [36]. В современной теории атерогенеза воспалительные механизмы также занимают особое место – они прослеживаются на различных этапах развития атеросклеротической бляшки, особенно при ее дестабилизации. Гуморальные взаимодействия между клетками иммунной системы, вовлеченными в воспалительную реакцию, осуществляются посредством медиаторов, называемых цитокинами. Экспериментальные исследования показали, что вещество «Р» способно индуцировать образование и стимулировать высвобождение из клеток крови (в том числе человеческих) цитокинов: фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-1(ИЛ-1), ИЛ-6 [6], которым придается наибольшее значение в процессе иммунного воспаления при атеросклерозе и инсулиннезависимом диабете. Повышение в крови С-реактивного протеина ассоциируется с синтезом вышеперечисленных «провоспалительных» цитокинов.

Цель исследования – изучение воздействия долговременных стрессоров на состояние углеводного обмена, некоторые параметры биохимической регуляции у мужчин, установление корреляционных взаимоотношений между показателями сердечно-сосудистой, эндокринной систем и сывороточной концентрацией нейропептида «Р», учитывая способность последнего индуцировать высвобождение из клеток крови «провоспалительных» цитокинов, с которыми связывают развитие и про-грессирование атеросклероза, а также формирование инсулинорезистентности.

Обследованы 109 трудоспособных мужчины в возрасте от 22 до 59 лет. Основная группа: 64 подземных горнорабочих калийных рудников основных шахтных специальностей среднего возраста 39,47±1,12 лет со стажем работы в подземных условиях 14,64±1,08 лет. Группа сравнения: 18 наземных рабочих, занятых тяжелым физическим трудом (ТФТ) в возрасте 39,33±2,72 лет со стажем 14,17±2,08 лет. Группа контроля: 27 мужчин, занятых в различных сферах трудовой деятельности, исключая ТФТ, в возрасте 39,5±1,42 лет со стажем 14,67±1,61 лет. Группы были сопоставимы по данным первичного клинического осмотра и антропометрическим показателям, все обследуемые считали себя здоровыми.

Оценка состояния углеводного обмена включала определение концентрации глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке венозной крови натощак, вычисление индексов Caro (отношение уровня глюкозы (ммоль/л) к уровню ИРИ (мкЕд/мл) натощак) и HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) – отношение произведения ИРИ (мкЕд/мл) и глюкозы (ммоль/л) натощак к 22,5. Значения индексов Caro≤0,33, HOMA-IR≥2,7 считали критериями инсулинорезистентности. Уровень гликемии определяли ферментативным методом с использованием реагентов фирмы «Анализ Х». Для гормональных исследований применяли тест-наборы ХОП ИБОХ НАНБ. Методом радиоиммунологического конкурентного анализа определяли сывороточную концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ), кортизола, общего тестостерона. Содержание вещества «Р» определялось методом конкурентного иммуноферментного анализа на аппарате «Multiscan» фирмы Labsystems (Финляндия), использовался набор EIA – 1634 фирмы DRG (Германия) чувствительностью 0,2 нг/мл. Для изучения структурных и гемодинамических параметров сердца использовали метод эхокардиографии в трех режимах: «М», двухмерном и цветном допплеровском на аппарате Vivid 3 (General Electric). Для оценки геометрической модели левого желудочка (ЛЖ) вычисляли индекс массы миокарда, индекс относительной толщины стенок в диастолу ($ИОТ_{диаст.}$). Для оценки индивидуальной толерантности к физической нагрузке проводили тредмил-тест (тредмил Siemens, стресс-тест система Megacart) по модифицированной методике R. A. Bruce. Исследовали активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы; концентрацию малонового диальдегида (МДА) в гемолизатах цельной крови, используя спектрофотометрический метод.

Для обработки данных использовали статистические пакеты Excel, Biostat 4.03. Рассчитывали средние значения показателей (M), ошибку репрезентативности (m). Достоверность различия сравниваемых величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Достоверность различия данных, характеризующих распределение признака в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). Для определения связи между явлениями использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). Данные представлены как среднее арифметическое±ошибка репрезентативности (M±m).

В результате исследования установлено, что уровень гликемии, ИРИ, показатель HOMA-IR у рабочих тяжелого физического труда были выше, чем в контрольной группе при p<0,05-0,001. Индекс Caro в группе шахтеров – ниже, чем в группе контроля при p<0,01. По изучаемым показателям углеводного обмена статистически значимых различий между наземными рабочими тяжелого труда и шахтерами не выявлено (таблица 1).

Значения показателей сывороточного уровня вещества «Р» в исследуе-мых группах колебались в пределах от 43,86 нг/мл до 534,48 нг/мл. Среднее значение сывороточной концентрации субстанции «Р» у шахтеров (238,56±18,92 нг/мл, n=30) было выше, чем в контрольной группе (153,67±17,1 нг/мл, n=8) при p<0,05. Между группой наземных рабочих тяжелого труда (226,22±44,94 нг/мл, n=13) и мужчинами других сравниваемых групп по данному показателю не установлено статистически значимых различий [14, 20].

Исследование содержания антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы) и МДА в гемолизатах цельной крови у обследуемых мужчин не выявило статистически достоверных различий между группами (таблица 2).

Представленные в таблице данные демонстрируют тенденцию к снижению активности антиоксидантных ферментов в группах рабочих тяжелого труда по сравнению с контрольной группой, причем наиболее низкие показатели наблюдались в группе шахтеров (*p*>0,05). Одновременно прослеживалась тенденция к увеличению концентрации МДА у шахтеров (p>0,05), что отражает тенденцию к увеличению интенсивности процессов перекисного окисления липидов у данной категории лиц.

При проведении корреляционного анализа выявлена корреляционная связь между сывороточной концентрацией субстанции «Р» у лиц тяжелого физического труда и следующими параметрами: содержанием МДА в гемолизатах эритроцитов (r=0,63; p<0,01), инсулинемией (r=0,54; p<0,001), значением HOMA-IR (r =0,52; p<0,01), уровнем систолического артериального давления (АД) в покое (r=0,53; p<0,001), среднего АД при субмаксимальной физической нагрузке на тредмиле (r=0,38; p<0,05), гликемией (r=0,36; p<0,001), значениями $ИОТ_{диаст.}$ миокарда ЛЖ (r =0,34; p <0,05), индекса массы тела (ИМТ) (r =0,33; p<0,05), слабая связь – с возрастом мужчин (r=0,27; p<0,05). Обратная средняя значимая связь установлена между уровнем субстанции «Р» и продолжительностью тредмил-теста (r=-0,51; p<0,001), значением метаболических единиц (МЕ) по результатам тредмил-теста (r=-0,43; p<0,001), активностью СОД (r=-0,48; p<0,05), индексом Caro (r=-0,45; p<0,05), уровнем кортизола (r=-0,38; p <0,05), общего тестостерона (r=-0,32; p<0,05).

Таким образом, при проведении корреляционного анализа установлена связь концентрации нейропептида «Р» со всеми изучаемыми показателями углеводного обмена, указывающая на ухудшение этих параметров и снижение чувствительности тканей к инсулину при увеличении уровня нейропептида. По силе выявленная связь была сопоставима с корреляционной зависимостью между значением ИМТ и изучаемыми показателями углеводного обмена (таблица 3).

Кроме того, увеличение сывороточного уровня субстанции «Р» ассоциировалось с повышением уровня систолического АД, снижением физической работоспособности, снижением активности антиоксидантного фермента СОД, увеличением содержания в крови МДА, снижением уровня кортизола, тестостерона в сыворотке крови. Связь сывороточного содержания субстанции «Р» с уровнем систолического АД в покое была сильнее, чем связь ИМТ с этим показателем.

Учитывая выявленные межгрупповые различия и корреляционные взаимоотношения показателей, мы полагаем, что вещество «Р» является фактором регуляции метаболических процессов и системных гемодинамических реакций в условиях стресса, а также вовлечено в механизмы снижения чувствительности тканей к инсулину и развития метаболического синдрома [12, 13, 43]. Увеличение сывороточного уровня нейропептида может происходить в ответ на развитие ассоциированных состояний, являясь одним из механизмов адаптации к хроническому стрессу, а также может быть причинным фактором выявленных в настоящем исследовании метаболических нарушений. Природа этих взаимоотношений пока сложна для понимания. В доступной литературе мы не нашли такой информации, также не встретили сообщений о связи концентрации нейропептида в периферической крови с его содержанием в ЦНС, где он играет роль стресслимитирующего фактора при стрессовом воздействии [19].

Принимая во внимание выявленную корреляцию показателей, межгрупповые различия концентрации вещества «Р» у мужчин, можно предположить, что стресс-индуцированное увеличение уровня нейропептида в крови, призванное предотвратить чрезмерную гипертензивную реакцию на стресс, может быть одновременно звеном, связывающим воспаление, развитие инсулинорезистентности и прогрессирование атеросклероза.

Помимо известной способности индуцировать высвобождение цитокинов клетками крови, регуляторная роль субстанции «Р» в воспалении может быть связана со способностью пептида противодействовать ингибированию глюкокортикоидами иммунных клеток и подавлению продукции провоспалительных цитокинов, о чем свидетельствует установленная нами отрицательная корреляционная зависимость между концентрациями вещества «Р» и кортизола.

Цитокины способны индуцировать острофазовые реакции, обладая не только локальным, но и системным эффектом. ИЛ-1 и ИЛ-2 угнетают индуцируемый гонадотропином синтез тестостерона [6], что косвенно согласуется с результатами корреляционных взаимоотношений, полученных в нашем исследовании (средняя обратная связь концентрации общего тестостерона и субстанции «Р»).

В настоящее время известно, что пептидные нейрогормоны могут секретироваться не только в гипоталамусе, но во всей цен-

Таблица 1 – Показатели углеводного обмена у шахтеров калийных руд-ников, наземных рабочих тяжелого физического труда и лиц контрольной группы

Параметры	Группа шахтеров, n = 64		Группа сравнения, n = 18		Группа контроля, n = 27	
Гликемия натощак, ммоль/л (M±m)	5,57±0,16*		5,66±0,28*		5,01±0,18	
ИРИ натощак, пмоль/л (M±m)	50,55±4,23***		65,8±11,98***		27,83±1,15	
HOMA-IR в баллах (M±m)	2,26±0,25**		3,0±0,45***		1,02±0,08	
Индекс Caro (M±m)	0,98±0,05**		1,00±0,14		1,20±0,04	
Индекс массы тела, кг/м2 (M±m)	25,98±0,43		27,20±0,91		25,68±0,46	
Признак	Абсолют.	Относит.	Абсолют.	Относит.	Абсолют.	Относит.
Доля лиц с уровнем гликемии≥6,7 ммоль/л	10	15,6 %	3	16,7 %	2	7,4 %
Доля лиц с баллом HOMA-IR≥2,7	8	12,5 %	3	16,7 %	0	0 %
Доля лиц с индексом Caro≤0,33	0	0 %	1	5,6 %	0	0 %

Примечание – * – достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при p<0,05, ** – при p<0,01,*** – при p<0,001.

Таблица 2 – Активность супероксиддисмутазы, каталазы, содержание малонового диальдегида в гемолизатах цельной крови у шахтеров калийных рудников, наземных рабочих тяжелого физического труда и лиц контроль-ной группы

Показатель (M±m)*	Группа шахтеров, n = 19	Группа сравнения, n = 11	Группа контроля, n = 10
СОД, ед/мг Hb	4,77±0,16	4,87±0,30	5,30±0,43
Каталаза, мкмоль-H2O2/(мг Hb х мин)	60,85±3,50	64,38±3,80	65,23±2,91
МДА, мкмоль/мг Hb	0,99±0,17	0,82±0,08	0,80±0,08

Примечания. 1. * – достоверные различия отсутствуют. 2. СОД – супероксиддисмутаза, МДА – малоновый диальдегид.

тральной и периферической нервной системе. Под влиянием хронического стресса активация любого из известных источников нейропептида (гипоталамус, амигдала, пептидергические волокна автономной нервной системы, хромаффинное вещество надпочечников) может приводить к увеличению сывороточного уровня вещества «Р» и, вероятно, индуцировать выделение, а также опосредовать действие «провоспалительных» цитокинов. Развитие локального и системного хронического нейроиммунного воспаления может способствовать нарушению углеводного обмена, прогрессированию атеросклероза, развитию других патологических состояний.

Существует мнение, что триггер воспаления необязательно может находиться в одиночной инфарктсвязанной атеросклеротической бляшке, а острый коронарный синдром может быть проявлением генерализованной реакции [44]. Мы полагаем, что подобная реакция может быть опосредована влиянием повышенных концентраций нейропептида в крови, как результата хронической стресс-реакции.

В настоящее время выявлена прямая зависимость между уровнем СРП и величиной систолического АД [31]. Также показано, что систолическое АД достоверно и независимо коррелирует с уровнем инсулина в крови после перорального теста нагрузки глюкозой у мужчин с нормальным АД и ненарушенной толерантностью к глюкозе. При этом у больных с инсуломой даже при многолетней стабильной и высокой гиперинсулинемии не наблюдается гипертонии. Высказывается предположение, что механизмы, которые формируют резистентность к инсулину, способны оказывать влияние на уровень АД [24]. В проведенном нами исследовании установлена связь вещества «Р» и с уровнем инсулина, и с величиной систолического АД, которая предполагает вероятность участия нейропептида в таком механизме.

Выявленные в исследовании межгрупповые различия показателей углеводного обмена свидетельствуют о снижении чувствительности тканей к инсулину у рабочих тяжелого труда по сравнению с мужчинами контрольной группы. Средние значения индекса массы тела, а также доля лиц с неполным набором критериев метаболического синдрома в группах не различались при сравнении. Следовательно, выявленные нарушения углеводного обмена и повышение инсулинорезистентности у рабочих тяжелого труда связаны с производственной деятельностью, то есть возникают в результате хронического воздействия физического стресс-фактора у наземных рабочих и комбинированных стресс-факторов у шахтеров.

Из литературных источников известно, что физическая активность помогает предотвратить или отдалить развитие инсулиннезависимого сахарного диабета, а также оказывает терапевтическое воздействие при развившемся заболевании [4, 32, 39]. Однако, учитывая полученные в настоящем исследовании результаты, мы полагаем, что длительный тяжелый физический труд является хроническим стресс-фактором и наряду с другими неблагоприятными производственными воздействиями провоцирует снижение чувствительности тканей к инсулину и нарушения углеводного обмена у лиц ТФТ.

Механизмы, лежащие в основе инсулинорезистентности, включают в себя нарушения секреции инсулина, дисфункцию инсулиновых рецепторов, а также повреждение пострецепторного сигнального пути. Факторы, вызывающие и поддерживающие эти нарушения, до настоящего времени изучены недостаточно, но появляется все больше доказательств, что ключевую роль в последних двух механизмах может играть эктопическое накопление СЖК [46]. При стрессе происходит освобождение СЖК из жировой ткани, уровень которых зависит от соотношения катехоламинов и инсулина [4]. СЖК подавляют биологический эффект инсулина, что имеет яркое клиническое подтверждение в остром периоде инфаркта миокарда, когда значительное увеличение эндогенного инсулина в ответ на стрессовую гипергликемию не устраняет ее [9]. В крови СЖК связывает липид-переносящий белок альбумин. Избыток несвязанных жирных кислот встраивается в липопротеины и наружный монослой липидов плазматических мембран эндотелиальных клеток [24], нарушая их физико-химические свойства.

Таблица 3 – Корреляционные взаимоотношения показателей углеводного обмена и других параметров

Параметры	Гликемия	Инсулинемия	HOMA-IR	Индекс Caro	ИМТ
Субстанция «Р»	0,36**	0,54**	0,52*	-0,45*	0,33*
ИМТ	0,20*	0,52**	0,45**	-0,44**	1

Примечание. 1. * – p<0,05, ** – p<0,001.

В повышении инсулинорезистентности у рабочих ТФТ может играть роль изменение состава мышечных волокон – относительное увеличение быстрых гликолитических волокон [38], лишенных способности окислять жир, по сравнению с количеством медленных и быстрых оксидативных волокон, в которых окисляется основная масса жира. Можно предполагать, что у мужчин ТФТ способность к окислению липидов будет снижена, следовательно, продолжительность контакта плазматических мембран клеток с избытком СЖК увеличена.

В условиях увеличенного липолиза возрастает кетогенез в печени, который реализуется воздействием глюкагона [4]. Исследованиями на животных было установлено, что при интенсивных повторных физических нагрузках усиливаются перекисные процессы в скелетных мышцах при снижении активности СОД [10], результатом чего также становится изменение проницаемости клеточных мембран.

Вероятно, результатом многолетних стрессовых воздействий и изменений гомеостаза, запускаемых стресс-реакцией, становится нарушение вязкости плазматических мембран клеток, которое влечет за собой понижение функциональной активности инсулинозависимых транспортеров глюкозы. В дальнейшем развивается умеренная внутриклеточная гипогликемия и, по механизму обратной связи, β-клетки усиленно секретируют инсулин, развивается компенсаторная гиперинсулинемия [24].

Поступление избытка СЖК в печень провоцирует развитие стеатогепатита; в скелетные мышцы – накопление жира миоцитами, что также способствует развитию инсулинорезистентности и нарушению утилизации глюкозы [33]. Постоянное повышение уровня СЖК в плазме способствует аккумуляции липидов в островках поджелудочной железы, оказывая липотоксический эффект на β-клетки, нарушая их функцию [48]. Неутилизированные СЖК используются на синтез атерогенных липопротеидов, способствуя прогрессированию атеросклероза.

Роль парасимпатической нервной системы в стресс-реакции изучена недостаточно, однако экспериментальными исследованиями последних лет было установлено существование ранее неизвестного нервнопроводникового пути гипоталамической регуляции инсулинсекретирующей функции поджелудочной железы [1]. Этот путь начинается от нервных клеток паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса, переключается синаптически в продолговатом мозге на нейроны дорсального ядра вагуса и достигает в составе волокон блуждающего нерва островков поджелудочной железы. По «паравентрикуло-вагусному» пути β-клетки получают стимулирующие сигналы. От нейронов ПВЯ к железе приходят и тормозящие сигналы, осуществляемые гуморальным путем: в ПВЯ секретируется гормон кортиколиберин, стимулирующий секрецию гипофизом адренокортикотропного гормона, который в свою очередь стимулирует выделение глюкокортикоидов надпочечниками. Глюкокортикоиды тормозят секрецию инсулина β-клетками. Оба эти пути запускаются пептидами иммунной системы, в частности – ИЛ-1 [2].

Блуждающие нервы (X пара черепномозговых нервов) начинаются от продолговатого мозга и содержат в себе как эфферентные, так и афферентные волокна. В настоящее время известно, что аксоны чувствительных нервов помимо центростремительных свойств обладают еще и эфферентной функцией благодаря способности выделять субстанцию «Р» и другие медиаторы воспалительного процесса. Эта способность присуща немиелинизированным С-волокнам сенсорных центростремительных нейронов

и проявляется при антидромной, то есть направленной от центра к периферии, их стимуляции.

Подобная реакция может наблюдаться при устойчивом стрессе и неадекватной реакции его преодоления [34]. Известно также, что нейропептид «Р» обнаружен во многих органах, в том числе в островках Лангенгарса поджелудочной железы, куда он может высвобождаться из периферических нейросекреторных клеток, оказывать влияние на секреторную активность клеток островкового аппарата, а также поступать непосредственно в микроциркуляторное русло.

До настоящего времени все еще неизвестны точные этиологические и инициирующие факторы аутоиммунной агрессии против панкретических островков при диабете I типа. Большой вклад в прояснение этих механизмов внесли работы канадских ученых. Авторы предполагают, что у мышей со спонтанно развившимся диабетом, имеющим сходство с человеческим диабетом I типа, первым звеном в цепи патологических процессов является молекулярный дефект чувствительных нейронов TRPV1+, иннервирующих поджелудочную железу. Субстанция «Р» рассматривается как пептид, регулирующий деятельность островков Лангерганса. Недостаток этого нейропептида приводит к напряжению β-клеток, избыточной выработке инсулина, что, в свою очередь, вызывает растущую инсулинрезистентность тканей организма, а затем атаку иммунной системы на производящие избыток инсулина клетки. В опытах с генетически модифицированными мышами ученые установили, что полное уничтожение дефектных нервных окончаний поджелудочной железы может предотвратить развитие болезни у генетически предрасположенного к диабету животного. Кроме того, местное введение субстанции «Р» в поджелудочную железу больного диабетом животного приводило к снижению аутоиммунной агрессии, улучшению углеводного обмена, в результате чего мыши могли жить без дополнительных инъекций инсулина несколько недель и даже месяцев [47].

Вместе с тем, существуют сведения, что вазодилататорные эффекты субстанции «Р» опосредованы действием оксида азота, которому придается определенное значение в механизмах деструкции *β*-клеток поджелудочной железы при сахарном диабете [15, 16]. В опыте на животных было показано, что антидромная стимуляция капсаицином афферентных нейронов, несущих субстанцию «Р» и другие нейропептиды, вызывала признаки дистрофических и некротических изменений в клетках печени, что сопровождалось резким увеличением нитритов (нитратов) в крови, отражающим усиление образования окиси азота, гиперпродукция которого может быть цитотоксическим фактором, инициирующим некротическое повреждение тканей или апоптоз. Нейротоксические дозы капсаицина вызывали двухфазные изменения белков крови. Начальный период, обусловленный выбросом нейропептидов и стимуляцией освобождения цитокинов, сопровождался усилением образования белков острой фазы, затем следовало повышение уровня альбумина, снижение α_1- α_2-, γ-глобулинов, что свидетельствовало об угнетении их синтеза в условиях дефицита нейропептидов в этот период [27].

В свете вышеизложенных данных и полученных нами корреляционных взаимоотношений (прямая связь концентрации вещества «Р» с показателями углеводного гомеостаза, обратная – с уровнем кортизола), мы полагаем, что изменение инсулинсекреторной функции поджелудочной железы при хроническом стрессе, может реализоваться посредством «паравентрикуловагусного пути» за счет изменения высвобождения субстанции «Р» из вегетативно-чувствительных волокон блуждающего нерва. Дисфункция этого нервнопроводникового пути в результате хронической стрессовой активации гипоталамуса может повлечь качественные и количественные нарушения секреции инсулина.

При устойчивом стрессе нарушения секреции нейропептида «Р» из терминалей афферентных нейронов в межклеточное пространство и соединительнотканную строму органов, в том числе поджелудочной железы, может инициировать локальный (в результате напряжения *β*-клеток островков Лангенгарса) и системный провоспалительный эффекты, провоцировать аутоиммунную агрессию против панкреатических островков, влиять на секрецию глюкокортикоидов посредством тормозного действия на нейроны, вырабатывающие кортикотропин-рилизинг гормон. Выявленные нами неблагоприятные изменения сердечно-сосудистых параметров и показателей гомеостаза, ассоциированные с увеличением сывороточной концентрации вещества «Р», по-видимому, следует рассматривать как нейроиммуноэндокринную реакцию, возникающую в результате хронической стрессовой активации гипоталамуса.

H.Heine выделяет два вида активации в зависимости от успешности адаптационных реакций на стресс: фазовая активация – при успешном приспособлении, с увеличенным выбросом адреналина и существенным подъемом плазменного уровня тестостерона; тоническая активация – при отсутствии адаптации, с повышенным уровенем кортикоидов. Нейроэндокринные процессы при неконтролируемой стресс-реакции приводят к преимущественно дегенеративным нейронным сигналам за счет повышенного уровня глюкокортикоидов, способных проникать через гематоэнцефалический барьер и осуществлять контроль процессов активации, вызванных катехоламинами. В этом состоит биологический смысл завершения стресс-реакции и освобождение от ненужных образцов поведения, чтобы развить на их месте новые, более эффективные. Неадекватная реакция преодоления стресса повышает латентную готовность к воспалению, присущую рыхлой соединительной ткани, создавая предпосылки для аллергических, аутоагрессивных процессов и хронических заболеваний. Эта готовность опосредована нейропептидами, в том числе субстанцией «Р» [34].

Следовательно, заболевания с субклиническим проявлением хронического воспаления могут быть результатом «незавершенной» стресс-реакции, развиваться по механизму нейроиммуноэндокринных нарушений, протекающих с участием субстанции «Р».

Гиперинсулинемия, как компенсаторная реакция при инсулинорезистентности, повышает активность симпатической нервной системы [49], что дополнительно усиливает стресс-реакцию, оказывает неблагоприятное влияние на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Таким образом, физическая активность у лиц, занятых ТФТ, исключает формирование «функциональной» инсулинорезистентности. Однако хроническое физическое и психоэмоциональное перенапряжение, присущее шахтерскому труду, может способствовать формированию инсулинорезистентности посредством комплекса нейроиммуноэндокринных взаимодействий и нарушений гомеостаза, инициируемых стресс-реакцией.

Мы полагаем, что в генезе особенностей сердечно-сосудистой патологии шахтеров таких, как повышение болевого порога в миокарде, снижение порога возникновения желудочковых аритмий, морфологически подтвержденных проявлений коронарного вазоспазма, помимо известных механизмов может лежать стресс-индуцированная дисфункция пептидергического звена автономной нервной системы.

В исследовании [37] резистентность к инсулину рассматривается как независимый фактор риска поражения сонных артерий и вазоспастических реакций коронарных сосудов. По заключению авторов компенсаторная гиперинсулинемия, возникающая при инсулинорезистентности, провоцирует спастическое состояние коронарных артерий на ранних стадиях атеросклероза. Мы полагаем, что повышенная готовность коронарных артерий к вазоспазму может быть обусловлена увеличением концентрации в крови нейропептида «Р», которое ассоциировалось в нашем исследовании со снижением чувствительности тканей к инсулину.

В настоящее время известно, что субстанция «Р» оказывает влияние на тонус коронарных артерий через волокна третьей автономной неадренергической-нехолинергической (НАНХ) нервной системы. В составе блуждающего нерва НАНХ волокна подходят к коронарным артериям и посредством медиаторов субстанции «Р» и нейротензина взаимодействуют с соответствующими рецепторами в коронарных артериях, оказывая на них сосудосуживающее действие прямым путем, посредством гистамина, высвобождаемого из тучных клеток и через симпатические

нервные окончания. Вещество «Р» оказывает влияние на сосудистый тонус, вызывая вазодилатацию или констрикцию в зависимости от ткани. При взаимодействии субстанции «Р» с рецепторами эндотелия наступает вазодилатация, гладкомышечных клеток – констрикция [3, 16, 35, 41].

Субстанцию «Р» в настоящее время относят к нейромодуляторам, которые могут высвобождаться дистантно по отношению к клетке-мишени, секретируясь в межклеточную жидкость, спинномозговую жидкость или кровь и модулирующих состояние клетки-мишени, расположенной на расстоянии от секретируемой клетки. Нейромодуляторы необязательно имеют синаптическое или нейронное происхождение, они могут высвобождаться даже из глии [7].

В условиях нарушения метаболизма глюкозы при возникновении ишемии значительно угнетаются процессы энергетического обеспечения сердца, усугубляется дисфункция миокарда и его электрическая нестабильность [21, 25]. Метаболические нарушения, возникающие при сахарном диабете, вызывают дисфункцию вегетативной нервной системы, повышение болевого порога в миокарде и снижение порога возникновения желудочковых аритмий [8, 15], которые являются проявлением диабетической автономной нейропатии. Нарушения функции периферических нервов выявляются почти у 100% больных после установления диагноза сахарного диабета, а иногда предшествуют этому. Результаты исследований на мышах доказывают взаимосвязь аутоиммунной агрессии против элементов нервной ткани и *β*-клеток поджелудочной железы даже на стадии инсулита, предшествующего развернутой клинической картине диабета. Инициирующая роль в генезе таких нарушений отводится дефекту нервных терминалей, экпрессирующих TRPV1+ рецепторы, влекущему снижение секреции субстанции «Р» [28].

Клиническое проявление диабетической нейропатии в виде повышения болевого порога в миокарде может иметь взаимосвязь с увеличением содержания вещества «Р» в периферической крови. Так как вещество «Р» является «...непосредственным участником проведения сенсорных, в том числе болевых импульсов» [3], то нарушение его секреции в кардиальных афферентных нервных волокнах изменяет восприятие боли. Изменение восприятия боли может быть обусловлено свойствами нейромодулятора, присущими нейропептиду «Р», так как восприятие ишемических болей в грудной клетке зависит не только от выработки сигналов, инициируемых ишемией миокарда, но и от модуляции их во внутренних ганглиях сердца, ганглиях средостения и грудной клетки. Местное воздействие на внутренние кардиальные нейроны ряда факторов (в том числе субстанции «Р») приводит к изменению активности внутренних нейронов сердца [17]. В эксперименте изменения болевой чувствительности зависят от дозы вводимого вещества «Р»: при введении больших доз чувствительность усиливается, малых – снижается [3]. В нашем исследовании при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой выявлена тенденция к учащению случаев безболевой депрессии сегмента ST среди шахтеров ($p>0,05$).

Мы полагаем, что перечисленные патофизиологические реакции организма у обследуемых контингентов являются результатом хронической стрессовой гиперактивации гипоталамуса – центрального звена стресс-системы, а также периферических ее ветвей: гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, симпатико-адреналовой системы, дисфункции парасимпатической нервной системы. Выявленные нарушения и неблагоприятные тенденции показателей гомеостаза могут развиваться по механизму нейроиммуноэндокринных нарушений с участием субстанции «Р», запускаемых стресс-реакцией.

Результаты исследования сывороточного содержания нейропептида «Р» в группах, анализа корреляционных взаимоотношений показателей указывают на вовлечение субстанции «Р» в единые механизмы сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, возникающих под влиянием хронического стресса, перспективность данного направления исследований с целью уточнения этих механизмов и разработки патогенетически обоснованных методов терапии.

Литература

1. *Акмаев*, И.Г. Морфологические исследования в структуре ГУ эндокрино-логический научный центр РАМН / И.Г. Акмаев // Пробл. эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 5. – С. 6.

2. *Акмаев*, И.Г. Паравентрикуловагусный путь регуляции углеводного гомеостаза – перспективная биологическая модель в исследовании нейроиммуноэндокринных взаимодействий / И.Г. Акмаев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 2. – С.124-128.

3. *Ашмарин*, И.П. Регуляторные пептиды / И.П. Ашмарин, М.Ф. Обухова // Большая медицинская энциклопедия: В 30-ти т. / Гл. ред. Б.В. Петровский; АМН СССР. – 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия, 1988. – Т. 29. – С. 312 – 316.

4. *Белая*, Ж.Е. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете / Ж.Е. Белая, О.М. Смирнова, И.И. Дедов // Пробл. эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 2. – С. 28 – 37.

5. *Блецкан*, М.М. Распространенность ишемической болезни сердца и ее факторы риска среди работников солерудников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / М.М. Блецкан; Нац. мед. ун-т им. А.А. Богомольца. – Киев, 1997. – 23 с.

6. *Инюшкин*, А.Н. Иммунонейроэндокринные взаимодействия / А.Н. Инюшкин, Н.А. Меркулова. – Самара, 1999. – 71 с.

7. *Каменская*, М.А. Синаптическая передача. Медиаторы / М.А. Каменская // Нейрохимия: Учеб. / Под ред. И.П. Ашмарина, П.В. Стукалова. – М.: Изд-во ин-та биомед. химии РАМН, 1996. – С. 207 – 245.

8. *Карпов*, Ю.А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Реафарм, 2003. – 256 с.

9. *Клиническая* эндокринология / Г.Ф. Александрова [и др.]; под ред. Н.Т. Старковой. – 3-е изд., перераб. и доп. – СПб., 2002. – 576 с.

10. *Логоша*, С.А. Влияние углеводного рациона и физической нагрузки на активность супероксиддисмутазы и концентрацию диеновых конъюгатов в крови и цитозоле скелетной мышцы крыс / С.А. Логоша, В.И. Морозов, В.А. Рогозкин // Рос. физиологич. журн. им. И.М. Сеченова. – 1996. – Т. 82, № 1. – С. 55-60.

11. *Меерсон*, Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации / Ф.З. Меерсон. – М.: Дело, 1993. – 138 с.

12. *Митьковская*, Н.П. Взаимосвязь сывороточной концентрации вещества Р с сердечно-сосудистыми и эндокринными показателями у мужчин / Н.П. Митьковская, Ж.И. Радкевич // Рос. мед. акад. журн. – 2006. – Т.7, №1. – С. 70-71 (приложение).

13. *Митьковская*, Н.П. Некоторые механизмы адаптации к хроническому стрессу у мужчин / Н.П. Митьковская, Ж.И. Радкевич // Тез. докл. XIII науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы кардиологии» с симпозиумом «Сердечно-сосудистые заболевания в условиях Севера и Дальнего Востока», Тюмень, 2-3 ноября 2006 г. / Под ред. В.А. Кузнецова, А.Ю. Рычкова. – Тюмень, 2006. – С. 90-91.

14. *Митьковская*, Н.П. Показатели сывороточного содержания вещества «Р» у людей в условиях хронического воздействия стрессоров / Н.П. Митьковская, М.Г. Колядко, Ж.И. Радкевич // I Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока: тез. докл., Новосибирск, 6-8 дек. 2005 г. / Сибир. отд-ие РАМН [и др.]. – Новосибирск, 2005. – С. 458 – 459.

15. *Окороков*, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов / А.Н. Окороков. – М.: Мед. лит., 2000. – Т. 2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний. – 576 с.

16. *Окороков*, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов / А.Н. Окороков. – М.: Мед. лит., 2000. – Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов. – 464 с.

17. *Орлов*, В.А. Бессимптомная ишемия миокарда: соотношение между доказанным, недоказанным / В.А. Орлов, Д.М. Урусбиева // Рос. кардиол. журн. – 2003. – №5. – С. 89-98.

18. *Прогностическое* значение параметров вариабельности ритма сердца как фактора риска развития артериальной гипертензии / В.П. Подпалов [и др.] // Кардиология. – 2006. – Т. 46, №3. – С. 39-42.

19. *Пшенникова*, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшенникова // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 2000. – № 2. – С. 24 – 31.

20. *Радкевич*, Ж.И. Активность стресслимитирующих нейрогормональных систем у работников калийного комбината / Ж.И. Радкевич// Здравоохранение. – 2006. – № 4. – С. 9 – 12.

21. *Ромашевский*, Б.В. Макроангиопати у больных сахарным диабетом / Б.В. Ромашевский // Мир медицины. – 1999. – № 9-10. – С. 7 – 10.

22. *Синица*, А.Л. Клинико-инструментальная оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у горнорабочих с неспецифическими изменениями на электрокардиограмме: Автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.00.06 / А.Л. Синица; Киев. НИИ кардиологии им. Н.Д. Стражеско. – Киев, 1991. – 16 с.

23. *Титов*, В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза, диагностики, профилактики лечения атеросклероза / В.Н. Титов. – М.: Изд-во «АЛТУС», 2002. – 730 с.

24. *Титов*, В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза / В.Н. Титов. – М.: Изд-во «АЛТУС», 2002. – 495 с.

25. *Чазова*, Т.Е. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца / Т.Е. Чазова, Г.А. Мельниченко // Пробл. эндокринологии. – 1998. - № 1. – С. 54.

26. *Черкесов*, В.В. Медико-социальные проблемы сердечно-сосудистой патологии у горнорабочих угольных шахт Донбасса / В.В. Черкесов // Медицина труда и промышленная экология. – 1998. – № 2. – С. 6 – 10.

27. *Эффекторное* действие стимуляции и повреждения капсаицин-чувствительных афферентных нейронов / В.К. Спиридонов [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2004. – Т. 112, № 2. – С. 135 – 140.

28. *Autoimmune* islet destruction in spontaneous type 1 diabetes is not - cell exclusive / Sh. Winer [et. al.] // Nature Medicine. – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 198 - 205.

29. *Balkau*, B. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? / B.Balkau, E. Eschweqe // Diabet Obes. Metab. – 1999. – Vol. 1, Suppl. 1. – P. 23 – 31.

30. *Chronic* Interpersonal Stress Predicts Activation of Pro- and Anti-Inflammatory Signaling Pathways 6 Months Later / E. Gregory [et. al.] // Psychosomatic Medicine. – 2009. – Vol. 71 – P. 57-62.

31. *Chronic* subclinical inflammation as a part of the insulin resistance sin-drome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa [et. al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 1. – P. 42 – 47.

32. *De Pergola*, G. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity / G. De Pergola, N. Pannacciulli // J Endocrinol. Invest. – 2002. – Vol. 25, № 10. – P. 899 – 904.

33. *Free* fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade / M.E. Griffin [et. al.] // Diabetes. – 1999. – Vol. 48, № 6. – P. 1270 – 1274.

34. *Heine*, H. Gesundheit – Krankheit – Stress / H. Heine // Biol. Med. – 1997. – № 5. – S. 200 – 204.

35. *Holzer*, P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachikinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides / P. Holzer // Neuroscience. – 1988. – Vol. 24, № 3. – P. 739 – 768.

36. *Influence* of serum amyloid A on the decrease of high density lip-oprotein-cholesterol in active sarcoidosis / A. Salazar [et. al.] // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 152, № 2. – P. 497 – 502.

37. *Insulin* resistance as an independent risk factor for carotid artery wall intima media thickening in vasospastic angina // K. Shinozaki [et. al.] // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. – 1997. – Vol. 17, № 11. – P. 3302 – 3310.

38. *Interrelationships* between muscle fibre type, substrate oxidation and body fat / J.W. Helge [et. al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1999. – Vol. 23, № 9. – P. 986 – 991.

39. *Juhan-Vague*, I. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events / I. Juhan-Vague, M.C. Alessi // Thromb. Haemost. – 1997. – Vol. 78, № 1. – P. 656 – 660.

40. *Kaplan*, N.M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension / N.M. Kaplan // Arch. Int. Med. – 1989. – Vol. 149, № 7. – P. 1514 – 1520.

41. *Kowalski*, M.L. Neurogenic inflammation, vascular permeability, and mast cells / M.L. Kowalski, M.A. Kaliner // J. Immunol. – 1988. – Vol. 140. – P. 3905-3911.

42. *Mental* stress-induced myocardial ischemia and cardiac events / W. Jiang [et. al.] // Journal of the American Medical Association. – 1996. – Vol. 275 – P. 1651-1656.

43. *Mitkovskaya*, N.P. The stress limiting increase of serum content of sub-stance «P» in potash miners / N.P. Mitkovskaya, Z.I. Radkevich, M.G. Kolyadko // 17th International Postgraduate Course on Cardiovascular Disease, Davos, Switzerland, Febr. 11-16, 2007. – Davos, 2007. – P. 8.

44. *Multicentric* inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction / L.G. Spagnoli [et. al.] // J. Am. Coll. Car-diol. – 2002. – Vol. 40, № 9. – P. 1579 – 1588.

45. *NIDDM* as a disease of the innate immune system: association of acute phase reactants, and interleikin-6 with metabolic syndrome X / J.C. Pickup [et. al.] // Diabetologia. – 1997. – Vol. 40, № 6. – P. 1286 – 1292.

46. *Reaven*, G.M. Role of abnormal free fatty acid metabolism in the development of non-insulindependent diabetes mellitus / G.M. Reaven, Y.D. Chen // Am. J. Med. – 1988. – Vol. 85, № 5A. – P. 106 – 112.

47. *TRPV1+* sensory neurons control β cell stress and islet inflammation in autoimmune diabetes / R. Razavi [et. al.] // Cell. – 2006. – Vol. 127, № 6. – P. 1123-1135.

48. *Unger*, R.H. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders / R.H. Unger, L. Orci // FASEB J. – 2001. – Vol. 15, № 2. – P. 312 – 321.

49. *Vaccaro*, O. Blood pressure, insulin and associated metabolic abnormalities in non diabetic individuals / O. Vaccaro, G. Riccardi // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 1997. – Vol. 7. – P. 76 – 80.

Поступила 30.11.2012 г.