

## ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА С АКТИВНОСТЬЮ СТЕРОИДНЫХ СТРЕССЛИМИТИРУЮЩИХ СИСТЕМ У МУЖЧИН ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Радкевич Ж.И.<sup>2</sup>, Митьковская Н.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
кафедра кардиологии и внутренних болезней, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «Солигорская ЦРБ», поликлиника ОАО «Беларуськалий»,  
г. Солигорск, Республика Беларусь



**Радкевич Жанна Ивановна**

Врач функциональной диагностики УЗ «Солигорская ЦРБ», поликлиники ОАО «Беларуськалий», кандидат медицинских наук.

Член Белорусского научного общества кардиологов.

Научные интересы: кардиология, функциональная диагностика. Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и год защиты: «Комплексная оценка состояния кардиореспираторной системы и некоторых показателей биохимической регуляции у горнорабочих калийных рудников», 2006 г. Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней Митьковская Наталья Павловна. Работа выполнена в рамках хозрасчетной НИР «Провести исследования разработать и внедрить алгоритм выявления предикторов внезапной сердечной смерти и вторичной профилактики кардиocerebrovаскулярных осложнений у работников ОАО «Беларуськалий» с применением современных возможностей телемедицинских технологий».

Сохранение здоровья людей, работающих в экстремальных условиях, является актуальной задачей современности. Труд шахтера связан с многофакторным неблагоприятным влиянием на организм [1], порождающим состояние хронического стресса. Стресслимитирующие системы способны ограничивать чрезмерную стресс-реакцию, повышая устойчивость организма к повреждениям. Основным результатом активации стресс-системы является увеличенный выброс катехоламинов и глюкокортикоидов – главных стресс-гормонов, которые способствуют мобилизации функций органов и тканей, ответственных за адаптацию, и обеспечивают увеличение их энергообеспечения.

Успешной адаптации организма к стрессу способствуют андрогены гонад и надпочечников. Опытным путем на животных показано, что одним из биологических назначений дегидроэпиандростерона (ДГЭА) является регуляторное обеспечение оптимального течения адаптационного процесса, предупреждение дезадаптации при хроническом стрессовом воздействии. Установлены антистрессовые свойства прогестерона. Этот стероид увеличивает экспрессию гена ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов и тем самым усиливает мощность основной стресслимитирующей системы на центральном уровне [2, 3].

Цель исследования - изучение воздействия долговременных стрессоров на активность стероидных стресслимитирующих систем, установление связи концентрации гормонов со структурно-функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы у шахтеров калийных рудников г. Солигорска.

## Материал и методы

Обследовано 202 мужчин от 22 до 59 лет. Основная группа (1): 126 подземных горнорабочих калийных рудников  $39,27 \pm 0,76$  лет со стажем подземных работ  $14,97 \pm 0,76$  лет. Группа сравнения (2): 40 наземных рабочих, занятых тяжелым физическим трудом (ТФТ). Группа контроля (3): 36 мужчин, различной трудовой деятельности, исключая ТФТ. Группы сопоставимы по возрасту, трудовому стажу и другим клинико-анамнестическим признакам. Использовали эхокардиографию на аппарате Vivid 3 (General Electric). Вычисляли индекс массы миокарда левого желудочка ( $ИММ_{ЛЖ}$ ), индекс относительной толщины стенок сердца в диастолу ( $ИОТ_{диаст}$ ), площади выносящих трактов правого и левого желудочков ( $S_{ВТ ПЖ}$ ,  $S_{ВТ ЛЖ}$ ), площади митрального и аортального отверстий ( $S_{МО}$ ,  $S_{АО}$ ), фракцию выброса ЛЖ ( $ФВ_{ЛЖ}$ ). При  $ИММ_{ЛЖ} < 118$  г/м<sup>2</sup> и  $ИОТ_{диаст} < 0,45$  геометрическую модель ЛЖ считали нормальной; при  $ИММ_{ЛЖ} \geq 118$  г/м<sup>2</sup>,  $ИОТ_{диаст} < 0,45$  определяли эксцентрическую гипертрофию ( $ЭГ_{ЛЖ}$ );  $ИОТ_{диаст} \geq 0,45$  - концентрическую гипертрофию ( $КГ_{ЛЖ}$ ); при  $ИММ_{ЛЖ} < 118$  г/м<sup>2</sup>,  $ИОТ_{диаст} \geq 0,45$  - концентрическое ремоделирование ( $КР_{ЛЖ}$ ). Индекс сферичности ( $ИС_{диаст}$ ) определялся как отношение поперечного размера ЛЖ к его длинной оси в диастолу. Для оценки индивидуальной толерантности к физической нагрузке проводили тредмил-тест (тредмил Siemens, стресс-тест система Megacart) по модифицированной методике R.A. Bruce. Проводились гормональные исследования. Для обработки данных применяли статистические пакеты Statistica 6.0, Biostat 4.03. Рассчитывали частоту встречаемости признака (P), средние значения показателей (M), ошибку репрезентативности (m). Достоверность различия величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Достоверность различия данных, характеризующих распределение признака, определяли по величине критерия соответствия ( $\chi^2$ ). Для определения связи между явлениями использовали коэффициент корреляции Пирсона (r).

## Результаты и обсуждение

Результаты исследований концентрации кортизола, общего тестостерона и прогестерона представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сывороточное содержание гормонов у мужчин

Показатель (M ± m)	Группа 1, n = 64	Группа 2, n = 28	Группа 3, n = 27
Кортизол, нмоль/л	419,14 ± 8,77***	417,10 ± 17,6*	365,70 ± 9,14
Тестостерон общий, нмоль/л	24,57 ± 1,44**	21,94 ± 2,07	17,95 ± 1,37
Прогестерон, нмоль/л	2,13 ± 0,18****	1,23 ± 0,18	1,27 ± 0,25

Примечание - \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой 3 при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ ; \*\* – достоверность различия показателей при сравнении с группой 2 при  $p < 0,01$ .

Превышение нормальных уровней прогестерона выявлено у 17,2 % шахтеров и не наблюдалось в других группах.

Средний уровень ДГЭА-С у шахтеров ( $1,96 \pm 0,13$  мкг/мл,  $n=42$ ) превышал показатель 3 группы ( $1,43 \pm 0,19$  мкг/мл,  $n=12$ ) при  $p < 0,05$ ; с группой 2 ( $1,72 \pm 0,15$  мкг/мл,  $n=13$ ) различий не установлено.

При проведении эхокардиографии у шахтеров установлено увеличение площадей выносящих трактов желудочков, аортального и митрального отверстий, фракции выброса ЛЖ по сравнению с группами 1 и 2 в пределах нормальных значений (таблица 2).

**Таблица 2** – Эхокардиографические показатели

Показатель (M±m)	Группа шахтеров (1), n=126	Группа сравнения (2), n=40	Группа контроля (3), n=36
S <sub>ВТ ЛЖ</sub> , см <sup>2</sup>	3,4±0,08***••	2,7±0,09	2,72±0,09
S <sub>ВТ ЛЖ</sub> , см <sup>2</sup>	2,84±0,07*••	2,20±0,08	2,43±0,08
S <sub>МО</sub> , см <sup>2</sup>	3,89±0,07*•	3,61±0,11	3,53±0,13
S <sub>АО</sub> , см <sup>2</sup>	2,33±0,06*••	1,86±0,06	2,00±0,05
ФВ <sub>ЛЖ</sub> , %	63,68±0,65*••	59,62±1,16	60,18±1,65
ИММ <sub>ЛЖ</sub> , г/м <sup>2</sup>	107,36 ± 1,34*•	113,50 ± 2,60**	101,05 ± 2,64
ИОТ <sub>диаст.</sub>	0,41 ± 0,004*	0,4 ± 0,006	0,39 ± 0,008
ИС <sub>диаст.</sub>	0,60 ± 0,007•	0,63 ± 0,006*	0,61 ± 0,007

Примечание - \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой 3 при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ ; • – достоверность различия показателей при сравнении с группой 2 при  $p < 0,05$ , •• – при  $p < 0,01$ , ••• – при  $p < 0,001$ .

Выявлено увеличение доли лиц с ИММ<sub>ЛЖ</sub>  $\geq 118$  г/м<sup>2</sup> в группах 2 ( $\chi^2=7,00$ ,  $p < 0,01$ ) и 1 ( $\chi^2=5,38$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой 3. В группах 1 и 2 доля лиц с remodelированием ЛЖ превышала таковую в группе 3 ( $\chi^2=7,75$  и  $\chi^2=6,97$  соответственно,  $p < 0,01$ ). Распространенность ЭГ<sub>ЛЖ</sub> среди рабочих ТФТ была выше, чем в контрольной группе (таблица 3).

**Таблица 3** – Распространенность патологических отклонений геометрической модели ЛЖ

Признак (P ± m)	Группа шахтеров, n = 126		Группа сравнения, n = 40		Группа контроля, n = 36	
	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.	Абс.	На 100 обсл.
ИММ <sub>ЛЖ</sub> $\geq 118$ г/м <sup>2</sup>	32	25,40 ± 3,88	14	35,00 ± 7,54	1	2,78 ± 2,74
ИС <sub>диаст.</sub> > 6,5	26	20,63 ± 3,60	8	20,00 ± 6,32	0	0–10
ИС <sub>диаст.</sub> < 5,5	24	19,05 ± 3,50•	0	0–9,09	2	5,56 ± 3,82
ЭГ <sub>ЛЖ</sub>	27	21,43 ± 3,66*	12	30,00 ± 7,25**	0	0–10
КГ <sub>ЛЖ</sub>	5	3,97 ± 1,74	2	5,00 ± 3,45	1	2,78 ± 2,74
КР <sub>ЛЖ</sub>	14	11,11 ± 2,80	4	10,00 ± 4,74	1	2,78 ± 2,74

Примечание - \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой 3 при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ ; • – достоверность различия показателей при сравнении с группой 2 при  $p < 0,05$ , •• – при  $p < 0,01$ , ••• – при  $p < 0,001$ .

Нормальная геометрическая модель ЛЖ в группах рабочих ТФТ встречалась реже, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ). При анализе диастолической функции ЛЖ выявлено увеличение ( $p < 0,05$ ) отношения пиков трансмитрального кровотока Е/А у шахтеров (1,42±0,03) по сравнению с группами 2 (1,30 ± 0,06) и 3 (1,27±0,06); частота нарушений диастолической функции ЛЖ (Е/А<1) у шахтеров была ниже, чем в группе 2 (7,14±2,29 против 30,00±7,25 на 100 обследованных,  $p < 0,001$ ). Результаты тредмил-теста представлены в таблице 4.

**Таблица 4 – Результаты тредмил-теста**

Признак (P ± m)	Группа 1, n = 126		Группа 2, n = 40		Группа 3, n = 24	
	Абс.	На 100 обл.	Абс.	На 100 обл.	Абс.	На 100 обл.
Достижение субмаксимальной ЧСС	120	95,24±1,90**••	32	80,00±6,32	19	79,17±8,30
Физиологическая реакция АД на нагрузку	76	60,32±4,36	20	50,00±7,91	14	58,33±10,06
Гипертензивная реакция АД на нагрузку	50	39,68±4,36	20	50,00±7,91	10	41,67±10,06
«Отрицательный» тест	104	82,54±3,38••	24	60,00±7,75	19	79,17±8,29
Показатель (M ± m)						
Продолжительность нагрузки, с	652,11 ± 15,31•••		526,84 ± 32,39		620,75 ± 27,50	
Объем выполненной работы, MET	12,52 ± 0,22••		11,01 ± 0,47		11,97 ± 0,33	
Максимальное систолическое АД, мм рт. ст.	190,63 ± 1,80		194,2 ± 4,20		192,50 ± 4,09	
Максимальное диастолическое АД, мм рт. ст.	101,11 ± 1,32		98,95 ± 2,79		100,83 ± 3,01	

Примечание - \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой 3 при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ ; • – достоверность различия показателей при сравнении с группой 2 при  $p < 0,05$ , •• – при  $p < 0,01$ , ••• – при  $p < 0,001$ .

При проведении корреляционного анализа установлены благоприятные взаимоотношения структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы при увеличении концентрации половых гормонов (таблица 5).

**Таблица 5 – Корреляционные взаимоотношения (r) изучаемых показателей**

Показатель	ДГЭА-С	Общий тестостерон	Прогестерон	Кортизол
ИММ <sub>ЛЖ</sub>	-0,32*	-0,30*	#	-0,22
ИОТ <sub>ДИАСТ</sub>	#	-0,32*	#	-0,26*
Диаметр ВТ ЛЖ	#	#	0,30*	#
MET	0,33*	0,33**	0,31*	#
АД <sub>СРЕДНЕЕ</sub>	#	-0,36*	#	#
ИМТ	#	-0,29**	#	-0,25*
Возраст	-0,43***	-0,29*	#	-0,24

Примечание - \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ; # –  $r < 0,20$ .



Сильная положительная связь установлена между уровнем прогестерона и ДГЭА-С ( $r=0,72$ ;  $p<0,001$ ). В группе 1 коэффициент был наиболее высоким ( $r=0,80$ ,  $n=36$ ); в группе 2  $r=0,16$ ,  $n=12$ ; в 3 группе  $r=0,61$ ,  $n=7$ . Учитывая стимулирующее влияние прогестерона на экспрессию гена ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов [3], можно предполагать более высокую мощность основной стресслимитирующей системы в группе шахтеров. Возрастное снижение уровня ДГЭА-С отмечено нами в виде отрицательной корреляционной связи. Уменьшение с возрастом размеров сетчатой зоны коры надпочечников с относительным сохранением ее пучковой зоны приводит к падению секреции надпочечниковых андрогенов на фоне сохранения секреции кортизола и, соответственно, снижению соотношения ДГЭА-С/кортизол. Именно изменения этого баланса ассоциированы с развитием возрастной патологии. Нами была установлена сильная положительная корреляционная связь данного показателя (ДГЭА-С/кортизол) с уровнем прогестерона у мужчин ( $r=0,68$ ;  $p<0,01$ ). Выявленные корреляционные взаимоотношения могут свидетельствовать, что в условиях хронического стресса прогестерон у мужчин служит основой для преимущественного синтеза надпочечниками стероидных гормонов со стресслимитирующими свойствами, и повышение его концентрации можно рассматривать как маркер благоприятной адаптации мужчин к длительному воздействию стрессоров. Вероятно, синтез этого гормона у мужчин имеет свое биологическое назначение, которое реализуется в условиях действия хронических стресс-факторов и пока недостаточно изучено. Стероиды с различным биологическим действием имеют метаболическую близость – способность превращаться из одного в другой. Практическое выражение этот механизм находит при стрессе, когда наряду с увеличением секреции глюкокортикоидов возрастает секреция и других стероидов.

Нами выявлено эксцентрическое ремоделирование миокарда в базальных отделах ЛЖ в группе шахтеров и концентрический тип ремоделирования миокарда в группе 2. Изменение геометрии ЛЖ, наблюдаемое у шахтеров более выгодно в функциональном отношении, так как при возрастающей нагрузке позволяет обеспечивать адекватный сердечный выброс, увеличивая ударный объем при меньшем систолическом напряжении миокарда, что экономит его энергетические ресурсы. Это подтверждается выявленной обратной связью диаметра ВТ ЛЖ с показателем  $ФВ_{ЛЖ}$  ( $r=-0,23$ ;  $p<0,05$ ;  $n=180$ ). Концентрические варианты изменения геометрии являются наиболее частой причиной нарушения диастолической функции ЛЖ и считаются неблагоприятными, поскольку в диастолу осуществляется основная часть перфузии миокарда, а напряжение сердечной стенки может снижать величину коронарного резерва. По-видимому, с более экономичной работой связана меньшая степень гипертрофии миокарда у шахтеров по сравнению с группой 2. Тенденция к повышению сопротивления изгнанию крови, наблюдаемая в группе 2, неэкономна и расточительна, так как сопровождается более выраженным систолическим напряжением миокарда, приводит к более значительной гипертрофии и расширению полостей сердца с более низкими показателями эффективности его работы. Установленная прямая зависимость между диаметрами ВТ желудочков и концентрацией прогестерона указывает на вовлечение последнего в механизмы изменения геометрии сердца мужчин под влиянием физических нагрузок.

В группе 2 прослеживалась тенденция ( $p>0,05$ ) к увеличению содержания общего тестостерона и ДГЭА-С. Это согласуется с сообщениями о том, что регулярные физические тренировки повышают уровень андрогенов [4]. Однако, установленные различия между группами 1 и 2, отсутствие статистически значимых различий между груп-

пами 2 и 3 свидетельствуют о том, что помимо физической активности определенную роль в повышении секреции андрогенов играет подземный фактор. Отсутствие значимой связи уровней прогестерона и ДГЭА-С в группе 2 может указывать на иной – дезадаптивный путь синтеза стресслимитирующих стероидов у данной группы лиц.

### Заключение

Тяжелый физический труд способствует развитию эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ. Выявлены структурные изменения сердца у рабочих тяжелых физического труда: распространенность ЭГ<sub>лж</sub> выше, доля лиц с ИММ<sub>лж</sub>  $\geq 118$  г/м<sup>2</sup> и ремоделированием ЛЖ больше при сравнении с группой контроля.

Адаптация сердечно-сосудистой системы к тяжелому физическому труду в калийных рудниках протекает благоприятнее, чем в наземных условиях, что подтверждается более низкими значениями ИММ<sub>лж</sub>, меньшими значениями сферичности ЛЖ, показателями частоты случаев и выраженности диастолической дисфункции миокарда, более высокими показателями систолической функции и аэробной работоспособности, большей частотой «отрицательных» результатов тредмил-теста у шахтеров по сравнению с группой 2.

Увеличение уровня половых стероидов ассоциируется с позитивными изменениями показателей сердечно-сосудистой системы. Межгрупповые различия уровня гормонов, корреляционные взаимосвязи показателей свидетельствуют о влиянии подземного фактора на продукцию стресслимитирующих стероидов, особенностях адаптации шахтеров к экстремальным условиям. Повышение концентрации прогестерона в данной ситуации следует рассматривать как благоприятный адаптационный феномен.

### Литература:

1. Косяченко, Г.Е. Условия труда и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у горнорабочих калийных рудников / Г.Е. Косяченко // Здоровье и окружающая среда: Сб. науч. тр. – Барановичи, 2005. – Вып. 5. – С. 501–505.
2. Обут, Т.А. Андроген-зависимая адаптационная реакция организма при хронических стрессовых воздействиях: Автореф. дис. д-ра биол. наук: 14.00.17 / Т.А. Обут; Том. гос. мед. ин-т. – Томск, 1992. – 36 с.
3. Morrow, A.L. Effects of progesterone or neuroactive steroid / A.L. Morrow, M.J. Van Doren, L.L. Devaud // Nature. – 1998. – Vol. 395, № 6703. – P. 652–653.
4. Testosterone, dehydroepiandrosterone, insulin-like growth factor 1, and insulin in sedentary and physically trained aged men / O. Tissandier [et. al.] // Eur. J. Appl. Physiol. – 2001. – Vol. 85, № 1-2. – P. 177–184.