

Н. И. Егорова

ИССЛЕДОВАНИЕ КОРТИЗОЛА СЛЮНЫ ПРИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Научный руководитель д-р мед. наук, проф. Цапаева Н. Л.

Кафедра кардиологии и внутренних болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Представлены результаты изучения уровня кортизола слюны у 20 пациентов, работа которых сопряжена с воздействием хронического стресса. Показано, что суточная динамика и средние уровни кортизола слюны среди пациентов с артериальной гипертензией, развившейся в условиях хронического стресса, и пациентов с нормальным артериальным давлением имеет значительные отличия.

Ключевые слова: кортизол, слюна, хронический стресс, стресс-индуцированная артериальная гипертензия.

Resume. This article presents the results of study of salivary cortisol level in 20 patients whose working conditions include influence of chronic stress. Significant differences were shown in the average levels of salivary cortisol and its diurnal dynamics among patients with normal blood pressure and arterial hypertension developed in chronic stress conditions.

Keywords: cortisol, saliva, chronic stress, stress-induced arterial hypertension.

Актуальность. Профессиональная стресс-индуцированная артериальная гипертензия (СИАГ), ассоциирующаяся с хроническим стрессом, является одной из наиболее актуальных и сложных проблем современного социума [5]. Поскольку уровень кортизола не только принимает участие в развитии стрессовых реакций, но и является «маркером хронического стресса» [1, 4], представлялось целесообразным изучить его динамику в условиях мониторинга. Учитывая, ряд трудностей, с которыми сопряжено определение уровня сывороточного кортизола – инвазивность, болезненность, стрессогенность процедуры забора крови, сопровождаемой риском осложнений и малая приемлемость ее для многократного исследования в течение суток [3], предпочтение было отдано методу анализа кортизола в слюне. Последний достоверно отражает уровень биологически активного, свободного кортизола крови и подвержен тем же суточным колебаниям [2].

Цель: изучить особенности гемодинамики, биохимических показателей и уровень кортизола в слюне у лиц с профессиональной стресс-индуцированной артериальной гипертензией.

Задачи:

1. Исследовать гемодинамические и биохимические показатели в группе лиц, подверженных действию хронического стресса.
2. Оценить уровень кортизола слюны и изучить особенности его изменения в течение дня в указанной группе.
3. Провести сравнительный анализ данных, полученных у обследованных с установленным диагнозом артериальной гипертензии (АГ) и без такового.

Материал и методы. В исследование были включены 20 мужчин-военнослужащих, ежедневно подвергающихся «психоментальному стрессу», служба которых сопряжена с зачастую непредсказуемыми физическими нагрузками и требует посто-

янной готовности к выполнению служебных обязанностей. Обследуемые были разделены на 2 группы. Первую группу составили 10 военнослужащих с диагнозом АГ 1 степени (средний возраст 44,2 (36 – 49) лет), во вторую группу вошли 10 практически здоровых военнослужащих (средний возраст 41,9 (34 – 47) лет).

Всем обследуемым было проведено суточное мониторирование АД по стандартному протоколу с помощью автоматического компьютеризированного тонометра «PRESSURE TRAK» (Швейцария). Биохимический анализ венозной крови проводился на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT с 4000 (Abbott Laboratories, США) и включал определение уровней креатинкиназы, АлАТ, АсАТ, глюкозы, общего белка, общего билирубина, мочевины, креатинина, К, Na, Cl, а также параметров липидного спектра (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП, ЛПНП, коэффициент атерогенности).

В настоящей работе для количественного определения свободного кортизола *in vitro* в слюне человека применяли метод иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «КОРТИЗОЛ В СЛЮНЕ-ИФА» фирмы Хема-тест (Республика Беларусь). Минимальная, достоверно определяемая данным набором концентрация свободного кортизола в слюне, не превышает 0,3 нг/мл. Зависимость концентрации свободного кортизола в образцах слюны при разведении их слюной, не содержащей свободный кортизол, имеет линейный характер в диапазоне концентраций 0,3–4,5 нг/мл и составляет $\pm 10,0\%$. Для пересчета концентраций в нмоль/л, полученное значение концентрации в нг/мл умножали на 2,77 (1 нг/мл = 2,77 нмоль/л). Анализ выполняли на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 303 (США). Сбор слюны проводился с 7:00 до 10:00 и с 15:00 до 17:00 в подготовленные пробирки. Исключались прием пищи, напитков, использование жевательной резинки или чистка зубов за 30 мин до отбора проб. Слюну объемом примерно 0,5 мл собирали в пробирки типа эппендорф. Образцы замораживали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и доводили до комнатной температуры в день анализа. Слюну тщательно перемешивали и центрифугировали в течение 10 мин при $2000\times g$. Использовали только чистый бесцветный супернатант.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 8,0 и Microsoft Office Excel 2010. Для оценки достоверности различий групп использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. В 1-ой группе среднесуточное АД составило $143\pm 4/87\pm 5$ мм рт. ст., во 2-ой – $125\pm 5/76\pm 4$ мм рт. ст. ($p<0,001$). Среднедневные величины оказались выше средненочных в обеих группах ($p<0,001$). Ночная вариабельность САД и ДАД в 1-ой группе была выше, чем во 2-ой ($p>0,05$). В 1-ой группе суточный индекс для САД в 50% случаев соответствовал категории «dipper», для ДАД – «over-dipper» (70%); во 2-ой группе для САД чаще встречалась категория «dipper» (80%), и с одинаковой частотой «dipper» и «over-dipper» для ДАД, категории во 2-й группе «Non-dipper» не было как по систолическому, так и по диастолическому АД. Категории «Night-peaker» не встречалось ни в одной из групп (рисунок 1).

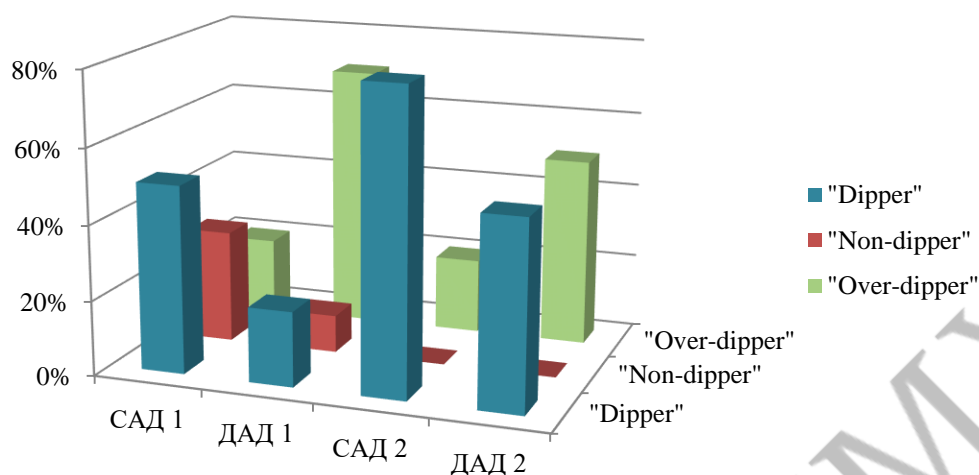


Рисунок 1 – Распределение обследованных по категориям в зависимости от значения суточного индекса (САД 1 и ДАД 1 – систолическое и диастолическое артериальное давление в 1-й группе, САД 2 и ДАД 2 – систолическое и диастолическое АД во 2-й группе, соответственно)

Результаты биохимического анализа крови представлены ниже (таблица 1).

Таблица 1. Усредненные значения биохимических показателей сыворотки крови у обследованных в 1-й и 2-й группе

Показатели	1 группа	2 группа	Норма
АсАТ, Ед/л	29,0 (24,9;32,8)	25,1 (20,3;28,5)	5-21
АлАТ, Ед/л	37,4 (32,2;40,9)	23,8 (21,5;33,6)**	5-42
Креатинин, Ед/л	147,2 (92,8;162,4)	124,3 (108,3;240,9)	24-171
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,4;5,8)	4,9 (4,7;5,0)*	4,2-6,4
Общий белок, г/л	77,0 (73,8;79,4)	73,4 (71,7;74,8)	60-80
Общий билирубин, мкмоль/л	12,9 (12,0;15,4)	10,0 (8,2;14,3)	5-21
Мочевина, мкмоль/л	5,7 (4,8;7,3)	5,0 (4,7;6,0)	3,8-7,3
Креатинин, мкмоль/л	94,3 (91,5;102,7)	97,5 (92,6;106,3)	62-115
К, ммоль/л	4,6 (4,3;5,2)	4,2 (4,0;4,4)*	3,5-5,4
Na, ммоль/л	142,1 (140,1;145,0)	141,0 (139,0;144,6)	130-150
Cl, ммоль/л	104,0 (103,0;104,7)	101,5 (98,5;104,0)	96-104
Общий холестерин, ммоль/л	6,0 (5,3;6,6)	4,8 (4,1;5,5)*	2,9-5,2
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (1,2;2,3)	0,9 (0,7;1,2)*	0,1-2,25

Холестерин ммоль/л	ЛПВП,	1,5 (1,3;1,8)	1,39 (1,16;1,73)	1-1,55
Холестерин ммоль/л	ЛПНП,	3,9 (3,4;4,4)	3,3 (2,7;3,5)*	2,6-3,3
Коэффициент атерогенности		2,6 (2,2;4,1)	2,4 (1,7;3,1)	1,2-3,3

Примечание. Различия значений биохимических показателей между группами с АГ 1 степени и нормальным АД достоверны при уровне значимости * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Группа пациентов с АГ характеризовалась достоверно более высокими значениями уровня АлАТ, калия, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП. Можно предположить, что изменение гемодинамических и биохимических параметров связано с воздействием хронического стресса, что согласуется с аллостатической гипотезой. Согласно последней, острый стресс приводит к мобилизации всех систем организма, так называемому «аллостатическому ответу» организма, направленному на восстановление нарушенного гомеостаза. В то же время, длительное избыточное воздействие стрессовых факторов приводит к накоплению «аллостатической нагрузки», т.е. оказывает кумулятивный негативный эффект на деятельность систем, участвующих в поддержании гомеостаза, и с течением времени переводит приспособительные реакции в разряд патологических, с последующим их закреплением в виде постоянно повышенных значений гомеостатических констант [5].

Однако наибольший интерес представляли результаты изучения уровня кортизола слюны. Данные, представленные в таблице 2, указывают на достоверно более высокие значения кортизола в утренние часы у подверженных воздействию «психоментального стресса» пациентов с выявленной при первичном обследовании АГ, по сравнению с обследованными с нормальным уровнем АД.

Таблица 2. Результаты определения кортизола в слюне у военнослужащих из 1-й и 2-й групп

Уровень кортизола, нг/мл	1 группа	2 группа	Референсные значения
7:00–10:00	8,3 (3,9;16,9)	4,8 (1,9;7,1)**	<6,65
15:00–17:00	5,8 (2,6; 9,4)	1,0 (0,4;1,27)***	<1,66

Примечание. Различия значений уровня кортизола слюны между группами с АГ 1 степени и нормальным АД достоверны при уровне значимости ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Среди пациентов 1-й группы выявлено также менее выраженное по сравнению с пациентами из 2-й группы снижение уровня кортизола в течение дня (рисунок 2).

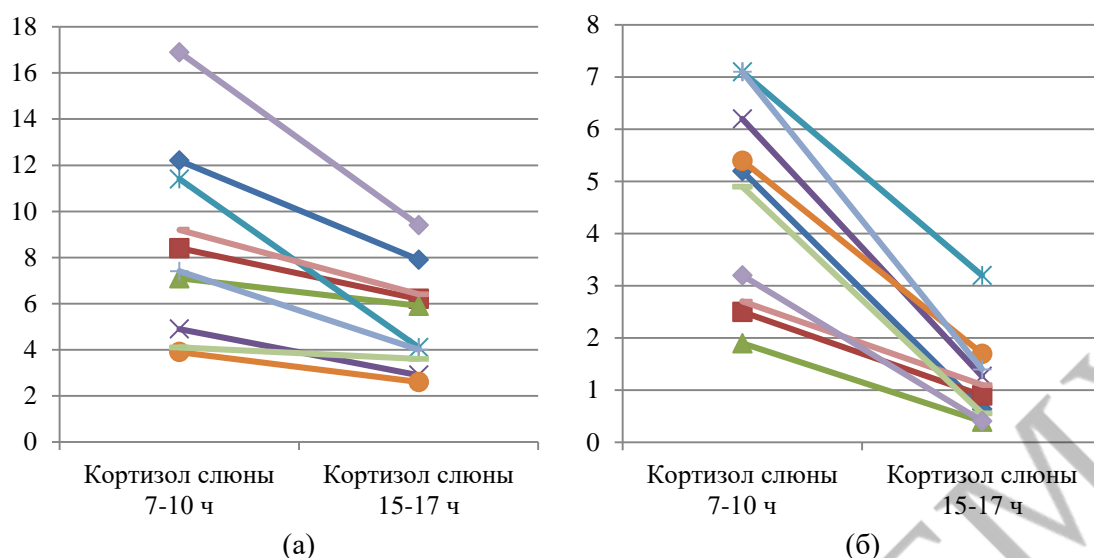


Рисунок 2 – Динамика уровня кортизола слюны в течение дня в группе военнослужащих с АГ (а) и нормальным АД (б)

Предполагается, что в основе рассматриваемых особенностей кортизолового статуса могут лежать вышеуказанные патогенетические механизмы аллостатической гипотезы, эффекты которых оказались более выраженными в группе обследованных с АГ. Набор клинического материала продолжается.

Выводы:

- 1 Исследование слюны – удобный, неинвазивный и информативный метод определения уровня кортизола.
2. У пациентов с АГ 1 степени, находящихся в условиях хронического стресса, установлен достоверно повышенный уровень кортизола в утренние часы
3. Динамика кортизола слюны у пациентов с АГ 1 степени, находящихся в условиях хронического стресса, имеет характерные отличия, проявляющиеся в повышенном уровне кортизола в дневное время.
4. Мониторинг уровня кортизола в слюне может использоваться как маркер хронического стресса при стресс-индуцированной артериальной гипертензии.

N. I. Egorova

STUDY OF SALIVA'S LEVEL OF CORTISOL IN STRESS-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION

Tutor professor N. L. Tsapaeva

*Department of Cardiology and Internal Medicine,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Жуков, Ю. Ю. Уровень кортизола как маркер хронического стресса и его влияние на организм спортсмена / Ю. Ю. Жуков // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2009. – № 9. – С. 33-38.
2. Dorn, L. D. Salivary cortisol reflects serum cortisol: analysis of circadian profiles / L. D. Dorn [et al.] // Annals of clinical biochemistry – 2007. - Vol. 44, Pt. 3.

3. Granger, D. A. Incorporating Salivary Biomarkers into Nursing Research: An Overview and Review of Best Practices / D. A. Granger [et al.] // *Biological Research For Nursing* – 2012. – Vol. 14, Issue 4. – P. 347–356.

4. Lee, D. Y. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress / D. Y. Lee, E. Kim, M. H. Choi // *BMB Rep.* – 2015. – Vol. 48. – P. 209-216.

5. Middeke, M. Masked stress-induced arterial hypertension / M. Middeke, F. Goss // *Dtsch Med Wochenschr.* – 2014. – Vol. 139, Issue 48. – P. 2447-2450.