

Ю.А. Николаев, Н.Н. Маянская, И.М. Митрофанов, И.Ю. Кузнецова,  
В.Р. Кейль, В.Г. Титова, Т.П. Юзенас

## **ДИНАМИКА ГОРМОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРОЖИВАНИЯ НА СЕВЕРЕ**

ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск  
АК “АЛРОСА”, Мирный, Республика Саха (Якутия)  
Новосибирская государственная медицинская академия МЗ РФ

Проведены стандартизированные скрининговые обследования по программе “ВОЗ/Cindi” 1014 работников промышленных предприятий города Мирного (Якутия). Целью работы было изучение динамики гормональных изменений и функциональной активности нейтрофилов крови у больных артериальной гипертензией в зависимости от длительности проживания на Севере. Анализ динамики гормональных изменений и функциональной активности нейтрофилов выявил снижение адаптивных резервов у больных артериальной гипертензией, снижение функциональной активности нейтрофилов крови в зависимости от степени артериальной гипертензии и длительности проживания в экстремальных климатических условиях. Полученные результаты указывают на вовлечение гормональных изменений в процессы развития артериальной гипертензии параллельно с увеличением длительности пребывания на Севере, и на большую роль функциональной активности нейтрофилов в этих процессах, а также указывают на необходимость оценки состояния здоровья и формирования профилактических программ с учетом гормональных изменений и функциональной активности нейтрофилов крови при артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гормоны, нейтрофилы, Север

Артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения являются основной причиной смерти мужчин и женщин в индустриально развитых странах с высокой урбанизацией [19]. Особую опасность АГ представляет для регионов Крайнего Севера, в которых она может рассматриваться как географическая патология [10]. Это связано с особенностями жизнедеятельности человека в высоких широтах Земли, где органы сердечно-сосудистой системы, подвергаясь воздействию экстремальных факторов среды, несут повышенную функциональную нагрузку [13]. В условиях экологического и социального кризиса разработка системы мероприятий по охране здоровья населения возможна лишь на основе достаточно полных сведений об уровне здоровья, реактивности и адаптивных возможностей организма. Согласно современным представлениям, при переезде на Крайний Север человек попадает в необычные, контрастные по отношению к прежнему месту жительства экологические условия, требующие адаптационной перестройки жизнедеятельности [14]. При адаптации к новым условиям проживания организм человека переходит в новое состояние. Особое место среди функциональных систем живого организма занимает сердечно-сосудистая система [6]. Роль координирующего звена в этой системе выполняет аппарат нейрогуморальной регуляции, включающий соответствующие анализаторы головного мозга, гипоталамические отделы, хемо- и механорецепторы, эндокринные железы [15].

У человека на Крайнем Севере происходит перестройка функции сердечно-сосудистой системы, что выражается в глубоком изменении всех регуляторных, физиологических и обменных процессов [3–5]. Вместе с этим профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в природно-климатических условиях Севера имеет свои особенности, отличные от профилактических мероприятий в регионах с другими климатическими характеристиками. Решение этой задачи требует выявления сути глубинных механизмов, определяющих состояние здоровья популяции и индивида, возникновение и развитие хронических неинфекционных заболеваний в этих специфических условиях [8, 14].

Целью работы явилось изучение динамики гормональных изменений и функциональной активности нейтрофилов крови у больных АГ в зависимости от длительности проживания на Севере. В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие задачи:

1. Изучить динамику изменений концентрации кортизола, инсулина и функционального состояния нейтрофилов у больных АГ в зависимости от длительности проживания на Севере;
2. Оценить потенциал адаптивных возможностей при АГ в зависимости от степени АГ и длительности проживания на Севере.

**Методика.** В мае–июне 2000 г. в городе Мирном проведено скрининговое обследование по программе “Евро\бюро ВОЗ Cindi” работников промышленных

предприятий с числом работающих 4,5 тысячи человек. Обследование проведено на случайной репрезентативной выборке с откликом на обследование 92%. Было обследовано 1014 человек, из них 645 мужчин (63%) и 369 женщин (37%). Средний возраст обследованных лиц составил  $37,5 \pm 0,9$  года, из них у мужчин –  $36,3 \pm 0,78$  года, у женщин –  $39,2 \pm 1,1$  года. Критерии АГ были определены по рекомендациям ВОЗ.

В сыворотке крови измеряли уровень кортизола (нмоль/л), иммунореактивного инсулина (мкЕд/мл). Уровни гормонов определяли радиоиммунным методом с использованием коммерческих наборов TSH IRMA (IMMUNOTEC), RIA gnost hTSH (CIS bio international); Cortisol RIA (IMMUNOTEC); of insulin RIA (DSL-7000), insulin RIA (DSL-1600).

Функциональную активность нейтрофилов крови определяли по содержанию в них катионных белков цитохимическим методом по В.Е. Пигаревскому [11]. Предварительно фиксированный метанолом мазок крови окрашивали красителем зеленым прочным (фирма "Serva", Германия). Этот метод позволяет также определять процентное распределение нейтрофилов по интенсивности окрашивания. Клетки с интенсивностью окрашивания ("0–0,5") обозначались как слабоактивные; ("1–1,5") – среднеактивные; ("2–3") – высокоактивные.

Статистическая обработка данных обследования осуществлялась на основе созданной базы данных методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента (статистический пакет "MS Excel 7,0").

**Результаты.** В сыворотке крови практически здоровых людей (15 чел. – 1-ая группа), проживающих в Новосибирске; у больных АГ (51 чел. – 2-ая группа), также проживающих в Новосибирске; у практически здоровых людей, проживающих в Мирном (149 чел. – 3-ья группа); у лиц с АГ, проживающих в Мирном (282 чел. – 4-ая группа), определяли содержание кортизола и инсулина в разные периоды проживания на Севере.

У практически здоровых людей (1-ая группа) содержание кортизола составило  $423,3 \pm 21,0$  нмоль/л, инсулина –  $4,9 \pm 0,7$  мкЕд/мл и коэффициент отношения кортизола к инсулину –  $80,0 \pm 6,3$ .

У лиц 2-й группы содержание кортизола составило  $455,3 \pm 23,0$  нмоль/л, инсулина –  $6,0 \pm 0,8$  мкЕд/мл и коэффициент отношения кортизола к инсулину –  $87,1 \pm 4,3$ .

У 3-й группы концентрация кортизола в сыворотке крови составила  $493,9 \pm 13,1$  нмоль/л и была на 16% выше ( $p < 0,05$ ), чем у практически здоровых людей, проживающих в Новосибирске. Концентрация инсулина составила  $6,0 \pm 0,7$  мкЕд/мл и коэффициент отношения кортизола к инсулину –  $82,3 \pm 6,3$  (примерно такой же, как и в 1-й группе).

У 4-й группы концентрация кортизола в сыворотке крови составила  $479,9 \pm 14,1$  нмоль/л, инсулина –  $6,3 \pm 0,4$  мкЕд/мл и коэффициент отношения кортизола к инсулину –  $76,1 \pm 6,2$  (примерно такой же, как и в 1-й группе).

Таким образом, в данных группах содержание гормонов было примерно одинаковым, за исключением более высокого содержания кортизола у практически здоровых людей, проживающих в Мирном, по сравнению с группой практически здоровых людей, проживающих в Новосибирске (табл. 1).

При анализе изменения концентрации гормонов в зависимости от длительности проживания на Севере было выявлено, что у практически здоровых людей, проживающих в Мирном, в первые годы пребывания на Севере концентрация кортизола в сыворотке крови составляла  $493,9 \pm 13,1$  нмоль/л, инсулина –  $6,0 \pm 0,4$  мкЕд/мл и была примерно такой же, как у больных АГ. Через 5–9 лет проживания на Севере концентрация кортизола увеличилась на 20% ( $p < 0,01$ ), а инсулина – уменьшилась на 50% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с первыми годами проживания на Севере. Вместе с этим при сроке проживания 5–9 лет, абсолютные показатели концентрации кортизола и инсулина у практически здоровых людей были на 12% и 20% выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных АГ. При сроке проживания на Севере 10–29 лет, 30 лет и более концентрация кортизола и инсулина у практически здоровых людей приходила к исходному уровню. Однако абсолютные показатели концентрации кортизола у практически здоровых людей были на 11–29% выше ( $p < 0,05$ ), чем у лиц с АГ.

При анализе динамики концентрации в сыворотке крови кортизола и инсулина у лиц с АГ в зависимости от срока проживания на Севере (табл. 1) выявлено, что уровень содержания кортизола повышался на 11% ( $p < 0,05$ ) через 5–9 лет проживания на Севере. В более отдаленные сроки его уровень снижался на 28% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с первыми годами пребывания на Севере. Уровень содержания инсулина через 5–9 лет проживания на Севере снижался на 46% ( $p < 0,05$ ) и возвращался к исходному уровню в последующие годы. Коэффициент отношения концентрации кортизола к инсулину в среднем через 5–9 лет проживания на Севере повышался на 63,3% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с первыми годами и возвращался к исходному уровню в последующие годы.

Итак, у лиц с АГ определяется фазовая динамика изменения концентрации гормонов в сыворотке крови в зависимости от длительности проживания на Севере: повышение уровня кортизола через 5–9 лет с последующим снижением в отдаленные сроки; уменьшение уровня инсулина через 5–9 лет. Коэффициент отношения кортизола к инсулину у лиц с АГ, проживающих на Севере, ниже, чем у практически здоровых людей, что свидетельствует о более низком потенциале адаптивных возможностей у данной группы лиц.

Проведен анализ содержания кортизола и инсулина у лиц с АГ в зависимости от степени АГ (табл. 2). У лиц с АГ I ст. (145 чел.) содержание кортизола в сыворотке крови в среднем составило  $403,3 \pm 22,0$  нмоль/л, инсулина –  $4,6 \pm 0,5$  мкЕд/мл и коэффициент отношения кортизола к инсулину –  $87,6 \pm 5,3$ .

Таблица 1

**Динамика изменения концентрации кортизола и инсулина в сыворотке крови у лиц с АГ в зависимости от срока проживания на Севере (M±m)**

| Группа                         | Срок, лет  |                            |                           |                             |
|--------------------------------|------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
|                                | 0–4        | 5–9                        | 10–29                     | 30 и более                  |
| 1. Практически здоровые (n=81) | n=14       | n=12                       | n=33                      | n=22                        |
| Кортизол, нмоль/л              | 493,9±32,0 | 596,8±17,4*                | 472,7±12,1                | 483,7±12,2                  |
| Инсулин, мкЕд/мл               | 6,0±0,4    | 4,0±0,3*                   | 6,0±0,4                   | 6,7±0,2                     |
| Коэффициент – кортизол/инсулин | 83,3±4,2   | 149,2±7,3**                | 78,7±5,1                  | 69,1±5,92                   |
| Больные АГ (n=282)             | n=30       | n=26                       | n=109                     | n=117                       |
| Кортизол, нмоль/л              | 479,9±14,1 | 534,8±13,2*<br>(p1–2<0,05) | 422,7±12,1<br>(p1–2<0,05) | 374,7±12,8**<br>(p1–2<0,05) |
| Инсулин, мкЕд/мл               | 6,3±0,4    | 4,3±0,2*                   | 5,6±0,5                   | 5,2±0,2                     |
| Коэффициент – кортизол/инсулин | 76,1±6,2   | 124,3±9,3**<br>(p1–2<0,05) | 75,4±6,2                  | 72,0±5,9                    |

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению со сроком проживания 0–4 года, где \* – p<0,05; \*\* – p<0,01.

У лиц с АГ II–III ст. (137 чел.) содержание кортизола в сыворотке крови в среднем составило 349,3±21,0 нмоль/л и было на 15% меньше (p<0,05), чем у больных АГ I ст. Концентрация инсулина составила 4,9±0,5 мкЕд/мл и коэффициент отношения кортизола к инсулину – 71,2±5,0, что было на 23% ниже (p<0,05), чем у лиц с АГ I ст. (табл. 2).

С увеличением длительности проживания на Севере у больных АГ I ст. содержание кортизола достоверно уменьшалось на 26–30% через 10–29, 30 лет и более проживания на Севере; концентрация инсулина увеличивалась на 30–40% (p<0,05) также через 10–29, 30 лет и более. Коэффициент – кортизол/инсулин – в отдаленные сроки проживания на Севере снижался на 40% (p<0,01).

У больных АГ II ст. динамика содержания гормонов в сыворотке крови была сходной с динамикой у группы с АГ I ст. Однако по абсолютным значениям коэффициент – кортизол/инсулин – у лиц с АГ II–III ст. в первые годы проживания на Севере был на 45% ниже (p<0,05), а в отдаленные сроки – на 20% ниже (p<0,05), чем у больных АГ I ст., что свидетельствовало о снижении адаптивных резервов у больных АГ в зависимости от степени тяжести заболевания.

Изучение функциональной активности клеток-эффекторов гомеостаза – нейтрофилов (Нф) крови – показало следующее: у практически здоровых людей содержание катионных белков (КБ) составило 1,40±0,03 у. е.; у больных АГ, проживающих в Новосибирске, – 1,21±0,06 у. е.; у лиц с АГ, проживающих в Мирном, – 0,92±0,03 у. е. и было на 52,1% ниже (p<0,05), чем у практически здоровых людей, проживающих в Мирном, и на 31,5% ниже (p<0,05), чем у лиц с АГ, проживающих в Новосибирске.

Динамика изменения содержания КБ в нейтрофилах крови в зависимости от длительности проживания на Севере отличалась от таковой у больных АГ: у здоровых содержание КБ в нейтрофилах снижалось на 21% через 5–10 лет и нормализовалось к 30 годам проживания на Севере; у больных АГ содержание КБ в Нф крови, изначально резко сниженное по сравне-

нию с нормой, слегка повышалось через 5–9 лет проживания на Севере, а затем в последующие годы содержание КБ приходило к исходному уровню, но не достигало уровня здоровых людей (табл. 3).

Изменения содержания КБ в Нф крови коррелировали с процентным распределением Нф по интенсивности окрашивания: наибольшее количество высокоактивных клеток (ВАК) было у практически здоровых людей (около 15%). Это преобладание числа ВАК сохранялось и до 30 лет проживания на Севере; у лиц с АГ как в первые годы проживания на Севере, так и до конца наблюдения (30 лет и более) количество низкоактивных клеток (НАК) было приблизительно вдвое выше, чем у здоровых, а количество ВАК – в 8–10 раз ниже, чем у здоровых людей (табл. 4).

Таким образом, наши результаты показывают, что расчет процентного распределения Нф по интенсивности связывания с красителем зеленым прочным целесообразен, т. к. является дополнительным тестом на функциональную активность нейтрофилов периферической крови.

Важные результаты получены при проведении анализа содержания КБ в Нф крови у лиц с АГ в зависимости от степени тяжести заболевания.

У лиц с АГ I ст. (145 чел.) содержание КБ в нейтрофилах в среднем составило 0,91±0,03 у. е.; у лиц с АГ II–III ст. (187 чел.) содержание КБ в среднем составило 0,83±0,02 у. е. и было на 9% меньше (p<0,05), чем у больных АГ I ст.

Хотя у всех лиц с АГ кислороднезависимая функциональная активность Нф значительно понижена по сравнению со здоровыми, динамика содержания КБ у больных различалась в соответствии со степенью тяжести заболевания. Так, при АГ I ст. увеличение длительности проживания на Севере сопровождалось повышением содержания КБ на 16% (p<0,05) через 5–9 лет пребывания на Севере и было на 15% (p<0,05) больше, чем у лиц с АГ II–III ст. В последующие годы содержание КБ приходило к исходному уровню, хотя и не достигало уровня здоровых лиц.

Таблица 2

**Динамика изменения концентрации кортизола и инсулина в сыворотке крови у лиц с АГ в зависимости от срока проживания на Севере и степени АГ (M±m)**

| Группа                           | Срок, лет               |             |             |                          |
|----------------------------------|-------------------------|-------------|-------------|--------------------------|
|                                  | 0–4                     | 5–9         | 10–29       | 30 и более               |
| 1. Больные АГ I ст. (n=145)      | n=15                    | n=18        | n=78        | n=34                     |
| Кортизол, нмоль/л                | 491,7±44,3              | 464,7±49,4  | 389,0±18,1* | 360,7±30,3**             |
| Инсулин, мкЕд/мл                 | 3,7±1,1                 | 3,5±0,7     | 5,2±0,5*    | 4,8±0,5*                 |
| Коэффициент – кортизол/инсулин   | 132,7±10,2              | 132,5±7,3   | 74,8±5,2**  | 95,8±6,9**               |
| 2. Больные АГ II–III ст. (n=137) | n=20                    | n=15        | n=52        | n=47                     |
| Кортизол, нмоль/л                | 483,8±44,9              | 517,8±40,5  | 404,7±18,8  | 405,8±28,3               |
| Инсулин, мкЕд/мл                 | 5,3±1,0                 | 3,8±1,0*    | 5,0±0,4     | 5,1±0,6                  |
| Коэффициент – кортизол/инсулин   | 91,1±7,2<br>(p1–2<0,05) | 136,0±9,3** | 80,8±7,2    | 79,4±6,7*<br>(p1–2<0,05) |

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению со сроком проживания 0–4 года, где \* – p<0,05; \*\* – p<0,01.

У больных АГ II ст. динамика содержания КБ была несколько отличной. У лиц с АГ II–III ст. в отдаленные сроки проживания на Севере содержание КБ снижалось (11%) по сравнению с первыми годами (p<0,05) и по абсолютным значениям было на 15% ниже, чем у больных АГ I ст. (p<0,05), что свидетельствовало о сниженных адаптивных резервах у больных АГ в зависимости от степени АГ (табл. 5).

Так же, как и у здоровых лиц, динамика содержания КБ в Нф крови соответствовала изменениям процентного распределения Нф по интенсивности связывания красителя зеленого прочного. У больных АГ I ст. обнаруживалось низкое (2,1%) количество высокоактивных клеток, которое еще более снижалось через 5–9 лет.

У лиц с АГ II ст. динамика изменения функциональной активности Нф была несколько отличной от цифр, найденных у группы больных АГ II ст. Так, в первые годы проживания на Севере процентное распределение было следующим: низкоактивных клеток – 34,8%; среднеактивных – 63,7%; высокоактивных – 1,5%, что было в 1,4 раза меньше (p<0,05) по сравнению с больными АГ I ст. Количество высокоактивных клеток у больных АГ II ст. через 5–9 лет проживания на Севере повышалось в 1,6 раза (p<0,01) и по абсолютным значениям было в 1,6 раза выше (p<0,01), чем у больных АГ I ст. В более отдаленные сроки проживания на Севере количество высокоактивных клеток у больных АГ II ст. приходило к исходному уровню, но по абсолютным значениям было в 1,3 раза меньше (p<0,01) по сравнению с группой больных АГ I ст. (табл. 6).

Таким образом, при изучении концентрации гормонов у лиц с АГ, проживающих в Мирном, была обнаружена фазовая динамика изменений концентра-

Таблица 3  
**Динамика изменения КБ в нейтрофилах крови при АГ в зависимости от срока проживания на Севере, у. е. (M±m)**

| Группа                          | Срок, лет              |            |                        |                        |
|---------------------------------|------------------------|------------|------------------------|------------------------|
|                                 | 0–4                    | 5–9        | 10–29                  | 30 и более             |
| 1. Практически здоровые (n=149) | n=19                   | n=25       | n=55                   | n=50                   |
| КБ                              | 1,22±0,03              | 1,00±0,02* | 1,14±0,01              | 1,20±0,01              |
| 2. Больные АГ (n=282)           | n=35                   | n=36       | n=130                  | n=81                   |
| КБ                              | 0,87±0,02<br>p1–2<0,01 | 1,01±0,02* | 0,92±0,01<br>p1–2<0,05 | 0,88±0,01<br>p1–2<0,01 |

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению со сроком проживания 0–4 года, где \* – p<0,05.

Таблица 4

**Процентное распределение нейтрофилов по интенсивности окрашивания при АГ в зависимости от длительности проживания на Севере (M±m)**

| Интенсивность окрашивания       | Срок, лет              |                         |                        |                         |
|---------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
|                                 | 0–4                    | 5–9                     | 10–29                  | 30 и более              |
| 1. Практически здоровые (n=149) |                        |                         |                        |                         |
| “0”–“0,5”                       | 18,8±0,8               | 23,2±0,9*               | 20,1±0,7               | 19,0±2,2                |
| “1”–“1,5”                       | 66,1±2,4               | 72,7±4,5*               | 63,0±3,5               | 68,7±3,7                |
| “2”–“3”                         | 14,9±0,02              | 4,1±0,09***             | 16,9±2,5               | 19,2±0,4*               |
| 2. Больные АГ (n=248)           |                        |                         |                        |                         |
| “0”–“0,5”                       | 35,0±1,5<br>p1–2<0,001 | 25,1±1,6*<br>p1–2<0,05  | 30,5±2,1<br>p1–2<0,001 | 36,0±2,8<br>p1–2<0,01   |
| “1”–“1,5”                       | 63,6±4,3               | 71,7±4,3*               | 68,2±3,8               | 62,4±3,5                |
| “2”–“3”                         | 1,3±0,02<br>p1–2<0,001 | 3,7±0,09**<br>p1–2<0,05 | 1,4±0,08<br>p1–2<0,001 | 1,6±0,04*<br>p1–2<0,001 |

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению со сроком проживания 0–4 года, где \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – 0,001.

ции адаптивных гормонов кортизола и инсулина в зависимости от длительности проживания. Так, концентрация кортизола повышалась в крови через 5–9 лет проживания на Севере с последующим снижением его уровня в отдаленные сроки. Концентрация ин-

сулина, напротив, снижалась через 5–9 лет проживания на Севере, что согласуется с данными литературы о том, что приспособительные реакции имеют фазное течение и характеризуются периодическими всплесками гормональной активности: увеличением уровня катехоламинов, кортизола [1]. Однако ранее не был рассмотрен вопрос оценки изменения гормонального профиля у пришлого населения при АГ в зависимости от срока проживания на Севере в стандартизированных популяционных выборках.

В наших исследованиях мы выявили снижение концентрации кортизола и коэффициента – кортизол/инсулин – в отдаленные сроки проживания на Севере, что свидетельствует о снижении адаптивного потенциала у лиц с АГ. Известно, что на организменном уровне важнейшим звеном адаптационных изменений является перестройка регуляторных механизмов и в первую очередь нейроэндокринных [5]. По существу, организм переходит на новый уровень регуляции. При этом некоторые клинические проявления гиперкортицизма развиваются не за счет увеличения продукции глюкокортикоидов и выраженного повышения их содержания в крови, а за счет снижения концентрации контргормона – инсулина [9].

При анализе основных стадий адаптации следует еще раз отметить, что начальные этапы этого процесса тесным образом связаны с развитием стресс-реакции, которая наравне с мобилизацией функциональных систем, специфически ответственных за адаптацию, является неотъемлемым компонентом адаптационных перестроек [12].

Стресс-реакция на комплекс факторов Крайнего Севера выражается, прежде всего, в активации симпатoadреналовой и гипоталамогипофизарнадпочечниковой систем, но чаще всего принимает в этих условиях форму длительного, хронического напряжения, а возникающие при этом разнонаправленные сдвиги в функционировании регуляторно-гомеостатических систем можно проследить как на молекулярном, клеточном, тканевом, так и организменном уровнях [5, 6].

Значительное возрастание уровня кортизола в крови, по данным Н.А. Агаджаняна с соавт. [1], способствует возникновению иммунодефицитных со-

стояний с поражением Т-клеточного звена иммунитета. Одним из патогенетических звеньев формирования АГ могут быть повышение концентрации глюкокортикоидов и нарушение рецепции клеточных мембран к ним, причем последние вызывают вазоконстрикторную реакцию при эссенциальной гипертензии [20].

Вместе с этим более ранние признаки напряжения сердечно-сосудистой системы следует искать на уровне клеток, где начинается формирование ответной реакции организма на любые изменения среды [6].

Известно, что нейтрофилы – это один из универсальных механизмов гомеостаза. Обмениваясь в циркуляции каждые 4–6 часов, Нф, с одной стороны, как бы “фотографируют” изменения, которые происходят в тканях и в циркуляции в течение этого периода, являясь “зеркалом гомеостаза” [2], а с другой – они сами могут включаться в самые разнообразные адаптивные и патологические процессы. Нейтрофилы – полифункциональны. Наличие рецепторов к большинству регуляторных веществ, циркулирующих в крови, – гормонам, моноаминам, пептидам – позволяет нейтрофилам чутко реагировать на многие изменения среды [6].

В наших исследованиях было выявлено, что у людей с АГ, проживающих в Мирном, содержание КБ было наименьшим, по сравнению с больными АГ и практически здоровыми людьми, проживающими в Новосибирске, что свидетельствует о снижении кислороднезависимой функциональной активности нейтрофилов крови у лиц с АГ, проживающих на Севере. Далее мы изучили функциональную активность нейтрофилов у лиц с АГ в зависимости от срока проживания на Севере. В процессе проживания на Севере наблюдается фазовая динамика изменения функционального состояния нейтрофилов: повышение активности через 5–9 лет и возвращение к исходному уровню в последующие годы. Анализ процентного распределения нейтрофилов по интенсивности окрашивания выявил снижение у больных АГ высокоактивных и повышение низкоактивных клеток, что свидетельствовало о повышении дегрануляции нейтрофилов и выходе в кровь КБ. Дегрануляция нейтрофилов сопровождается снижением внутривакуолярного рН. Это нормальный ответ полиморфно-ядерных лейкоцитов на различные физиологические стимулы, когда происходит освобождение большого количества гидролаз во внеклеточную среду [16].

Ранее было показано, что функциональная активность нейтрофилов в процессе адаптации в экстремальных условиях Севера претерпевает глубокую перестройку и ведет к снижению активности нейтрофилов по показателям фагоцитарной активности нейтрофилов, а также данным НСТ-теста. Функциональная активность нейтрофилов находится в тесной взаимосвязи с показателями клеточного и гуморального иммунитета, по кото-

Таблица 5

**Динамика изменения КБ в нейтрофилах крови у лиц с АГ в зависимости от срока проживания на Севере и степени АГ (M±m)**

| Группа                           | Срок, лет |                        |           |                         |
|----------------------------------|-----------|------------------------|-----------|-------------------------|
|                                  | 0–4       | 5–9                    | 10–29     | 30 и более              |
| 1. Больные АГ I ст. (n=145)      | n=15      | n=18                   | n=78      | n=34                    |
| КБ                               | 0,91±0,03 | 1,06±0,02*             | 0,92±0,02 | 0,92±0,03               |
| 2. Больные АГ II–III ст. (n=137) | n=20      | n=18                   | n=52      | n=47                    |
| КБ                               | 0,88±0,02 | 0,90±0,02<br>p1–2<0,05 | 0,91±0,02 | 0,80±0,03*<br>p1–2<0,05 |

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению со сроком проживания 0–4 года, где \* – p<0,05.

Таблица 6

**Процентное распределение нейтрофилов по интенсивности окрашивания при АГ в зависимости от степени АГ и длительности проживания на Севере (M±m)**

| Интенсивность окрашивания    | Срок, лет             |                         |           |                        |
|------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|------------------------|
|                              | 0–4                   | 5–9                     | 10–29     | 30 и более             |
| 1. Больные АГ I ст. (n=145)  |                       |                         |           |                        |
| “0”–“0,5”                    | 31,1±3,7              | 32,8±3,8                | 31,2±1,7  | 31,2±2,4               |
| “1”–“1,5”                    | 66,7±3,5              | 65,6±4,5                | 67,0±1,6  | 68,7±3,7               |
| “2”–“3”                      | 2,1±0,18              | 1,5±0,06*               | 1,8±0,05* | 2,2±0,05               |
| 2. Больные АГ II ст. (n=137) |                       |                         |           |                        |
| “0”–“0,5”                    | 34,8±2,3              | 33,6±3,3                | 31,4±2,1  | 39,0±2,0*<br>p1–2<0,01 |
| “1”–“1,5”                    | 63,7±3,0              | 63,9±3,1                | 66,7±1,5  | 59,8±2,0               |
| “2”–“3”                      | 1,5±0,04<br>p1–2<0,01 | 2,4±0,07**<br>p1–2<0,05 | 1,8±0,08  | 1,7±0,04<br>p1–2<0,01  |

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению со сроком проживания 0–4 года, где \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ .

рым было выявлено развитие вторичного иммунодефицитного состояния [6, 13].

Полагают, что в норме нейтрофилы находятся в циркуляции в неактивном состоянии. Их потенциальные возможности удается выявить только на фоне стимулирующих или депрессивных воздействий. Наиболее ярко реактивность нейтрофилов проявляется в их способности быстро влиять на метаболизм клетки, перестраивая его в ответ на широкий спектр стимулирующих воздействий, и изменяя активность других клеточных элементов [7].

Показано, что при эссенциальной гипертензии происходит изменение метаболизма Нф [17]. Нейтрофилы оказывают влияние на эндотелий сосудов; последний является одним из регуляторов гемостатических систем. Одна из ключевых ролей в патогенезе АГ принадлежит дисфункции эндотелия [18].

По-видимому, дисфункцию эндотелия сосудов можно рассматривать как дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами в сторону вторых, что наиболее отчетливо просматривается при гипертензии или сахарном диабете. От степени этого дисбаланса и способности эндотелиоцитов противостоять ему и зависит дальнейшее развитие событий в стенке сосудов.

Итак, изучение изменений состояния биохимических и цитохимических показателей при АГ позволило сделать вывод о том, что они зависят от длительности проживания на Севере, степени АГ и региона проживания. Наши данные свидетельствуют, что в отдаленные сроки проживания на Севере у лиц с АГ снижаются резервы адаптации.

**Выводы.** У больных АГ выявлена фазовая динамика изменения концентрации гормонов (кортизол, инсулин) и функционального состояния нейтрофи-

лов в зависимости от длительности проживания на Севере.

У больных АГ снижен потенциал адаптивных возможностей, который тем меньше, чем больше длительность проживания на Севере и чем выше степень выраженности АГ.

При АГ обнаружены снижение кислороднезависимой функциональной активности нейтрофилов крови и ее зависимость от длительности проживания на Севере и степени АГ.

#### DYNAMICS OF HORMONAL CHANGES, NEUTROPHIL FUNCTIONAL ACTIVITY AT ARTERIAL HYPERTENSION IN DEPENDENCE ON DURATION OF LIFESPAN IN THE NORTH

**Yu.A. Nikolaev, N.N. Mayanskaya, I.M. Mitrofanov, I.Yu. Kuznetsova, V.R. Keil, V.G. Titova, T.P. Yusenas**

The standard investigations of 1014 workers of industrial enterprises in Mirny (Yakutia) were conducted under the program WHO/CINDI. The aim of the study was an investigation of the hormonal level dynamic and the changes of blood neutrophils functional activity (BNFA) in patients with arterial hypertension (AH), which depended on duration of residing in the North. The analysis of the hormonal level and dynamic of BNFA changes revealed the decreasing of adaptive reserves in patients with AH. The decreasing of BNFA depended on degree of AH and the duration of residing in the extreme climatic conditions. Our results confirm the involving of hormonal changes and BNFA in pathogenesis of AH in patients with increasing duration of residing in the North and could be necessary for health state the evaluation and the preventive program forming for the northerners health protection.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Экологический портрет человека на Севере / Н.А. Агаджанян, Н.В. Ермакова. М., 1997. 253 с.
2. Адо А.Д., Маянский А.Н. Современное состояние учения о фагоцитозе // Иммунология. 1983. № 1. С. 20–27.
3. Дубов А.В. Экологический гомеорез как основа жизнеобеспечения в экстремальных условиях // Тезисы докл. на Всерос. конф. с междунар. участием “Север – Человечество. Проблемы сохранения здоровья”. Красноярск, 2001. С. 74–76.
4. Казначеев В.П. Этюды к теории общей патологии / В.П. Казначеев, М.Я. Субботин. Новосибирск, 1971. 230 с.
5. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. Новосибирск, 1980. 192 с.
6. Захарова Л.Б. Метаболизм иммунокомпетентных клеток жителей Севера в онтогенезе / Л.Б. Захарова, В.Т. Манчук, Л.А. Нагирная. Новосибирск, 1999. 249 с.
7. Маянский А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский. Новосибирск, 1983.
8. Распространенность ишемических изменений ЭКГ и их связь с основными ФР у Обских хантов / Мелева Н.С., Панфилов В.И., Пузырев В.П. и др. // Кардиология. 1988. № 8. С. 37–40.
9. Изменение психосоматического статуса человека в условиях вахтового труда / Панин Л.Е., Валов Р.П., Чухрова М.Г., Ткачев А.В. // Физиол. человека. 1990. Т. 16. № 3. С. 107–113.
10. Патология человека на Севере / Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. М., 1985. 328 с.

11. Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства / В.Е. Пигаревский. М., 1978. 126 с.
12. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. М., 1960.
13. Хаснулин В.И. Введение в полярную медицину / В.И. Хаснулин. Новосибирск, 1998. 337 с.
14. Хрущев В.Л. Здоровье человека на Севере (медицинская энциклопедия северянина) / В.Л. Хрущев. Новый Уренгой, 1994. 508 с.
15. Шадрин С.А. Пол, возраст и болезни: введение в инфлогенитологию / С.А. Шадрин. Екатеринбург, 1994. 174 с.
16. Essential hypertension: leukocyte rheology and polymorphonuclear cytosolic  $\text{Ca}^{2+}$  content at baseline and after activation / Caimi G., Lo Presti R., Canino B. et al. // Clin. Hemorheol. Microcirc. 1998. Vol. 19(4). P. 281–289.
17. Essential hypertension: polymorphonuclear leukocyte membrane fluidity at baseline and after chemotactic activation [letter] / Caimi G., Lo Presti R., Canino B. et al. // Am. J. Hypertens. 1999. Vol. 12 (9 Pt1). P. 947–958.
18. Kimura Y., Matsumoto M., Den Y.B. et al. // Can. J. Cardiol. 1999. Vol. 15 (5). P. 563–568.
19. Lindstrom E., Boysen G., Nyboe J. Influence of systolic and diastolic blood pressure on stroke risk: A prospective observational study // American Journal of Epidemiology 1995. Vol. 142 (12). P. 1279–1290.
20. Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors / Walker B.R., Phillips D.I., Noon J.P. et al. // Hypertension 1998. Vol. 31(4). P. 891–895.