

## КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬ КАК ИНДИКАТОР РАЗВИТИЯ ГИПЕРТОНИИ

© 2009 О.В. Семячкина-Глушковская, Т.Г. Анищенко, В.А. Бердникова,  
А.С. Кузнецова, Я.В. Кузнецова, И.А. Семячкин-Глушковский  
Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского  
Статья получена 08.10.2009 г.

Показана возможность экспериментального моделирования развития артериальной гипертонии при длительном (4 месяца) пребывании нормотензивных крыс в условиях изоляции. Структура сердечно-сосудистых ответов на стресс тесным образом зависит от степени развития артериальной гипертонии, адекватно изменяясь в соответствии с уровнем гипертензивного статуса. Латентные (1 месяц изолированного проживания) и устойчивые формы болезни (4 месяца изоляции) характеризуются разными изменениями в кардиоваскулярной стресс-реактивности. Начальная стадия развития гипертонии сопровождается перестройками в сосудистом компоненте стресса (по длительности), а устойчивая форма – как сосудистого (по длительности), так и сердечного (по амплитуде и длительности) компонентов стресса. Этот факт свидетельствует о разных механизмах формирования и прогрессирования стресс-индуцированной артериальной гипертонии. Тот факт, что сосудистая стресс-реактивность меняется уже на начальной стадии болезни, проявляясь идентично животным с выраженным гипертензивным статусом, указывает на возможность использования данной характеристики в качестве индикатора предгипертонии.

Ключевые слова: гипертония, стресс-реактивность, индикатор

В научной литературе последнего десятилетия появилось достаточно большое количество сообщений о том, что долговременные социальные стрессы, включая нервные нагрузки на работе, семейные конфликты и др., сопровождаются развитием гипертонии и могут расцениваться как ключевая причина в генезе данного заболевания [1, 2]. В настоящее время общепризнанным считается, что развитие артериальной гипертонии связано с расстройством нейровегетативной регуляции сосудистого тонуса, которое характеризуется высокой реактивностью сосудистой стенки. Многолетние наблюдения за людьми, выделенными в группу риска по признакам кардиоваскулярной гиперреактивности к стрессу, подтвердили возможность использования данного критерия в качестве индикатора развития гипертонии [2, 3]. Однако при расширении методов и подходов в изучении кардиоваскулярной стресс-реактивности появились научные сведения, в которых данная проблема стала носить остро дискуссионный характер. В частности,

некоторых исследованиях с использованием спектрального анализа высокая кардиоваскулярная стресс-реактивность выявлялась только у лиц с тяжелой гипертонией и не выявлялась у пациентов со средней тяжестью данного заболевания [4]. Ряд авторов подчеркивает в своих выводах, что далеко не у всех лиц группы риска с высокой кардиоваскулярной стресс-реактивностью в дальнейшем развивается артериальная гипертония [5, 6]. Более того, были найдены этнические различия в сосудистой реактивности к стрессу [7], что весьма затруднило формирование обобщенной точки зрения о перспективности использования критерия кардиоваскулярной гиперреактивности к стрессу в качестве индикатора развития гипертонии.

**Целью данного исследования** явилось изучение взаимосвязи между кардиоваскулярной стресс-реактивностью и нарушениями в регуляции артериального давления на различных стадиях развития гипертонии.

**Материалы и методы исследования.** Исследования проводились на самцах белых беспородных крыс массой 250-270 гр. С целью экспериментального моделирования развития гипертонии крысы в течение длительного времени (4 месяца) находились в состоянии изоляции. Животные были разделены на 3 экспериментальные группы: нормотензивная (контроль), предгипертензивная (1 месяц изолированного проживания животных) и гипертензивная (спустя 4 месяца пребывания крыс в условиях изоляции). С использованием катетерной технологии регистрировали среднее артериальное давление (ср.АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) при помощи

*Семячкина-Глушковская Оксана Валерьевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных. E-mail: glushkovskaya@mail.ru*  
*Анищенко Татьяна Григорьевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии человека и животных. E-mail: anishchenko@sgu.ru*  
*Бердникова Вероника Александровна, аспирантка. E-mail: berdnikova@live.ru*  
*Кузнецова Антонина Сергеевна, аспирантка. E-mail: tonja4jesus@mail.ru*  
*Кузнецова Яна Валерьевна, младший научный сотрудник. E-mail: yana-bio@rambler.ru*  
*Семячкин-Глушковский Игорь Александрович, ассистент кафедры физиологии человека и животных. E-mail: ia.assy.glu@gmail.com*

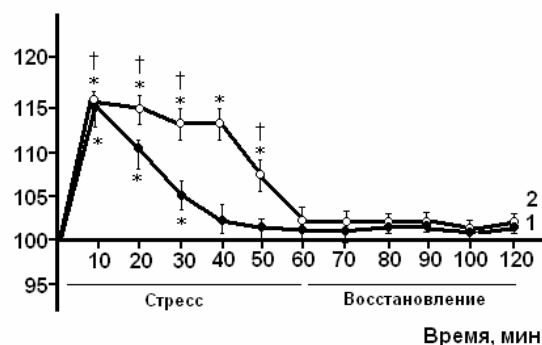
многоканального измерительно-вычислительного комплекса PowerLab/400 ML401 и программного обеспечения Chart 4 (ADInstruments Ltd., Австралия). Имплантацию катетеров производили под общей нембуталовой анестезией (40 мг/кг, ip). Кардиоваскулярную стресс-реактивность оценивали по изменениям гемодинамических показателей в условиях 60 мин иммобилизации и на протяжении 60 мин после отмены стресса. Для статистической обработки использовали пакет программ Statistica 5.0. Влияние отдельных факторов (пола, стресса) на гемодинамические параметры оценивали методом дисперсионного анализа (ANOVA). Множественные сравнения проводили, используя ранговый тест Duncan. Различия считали достоверными при  $p < 0.05$ .

**Результаты исследований.** На первом этапе работы изучалась возможность экспериментального моделирования развития артериальной гипертонии на нормотензивных крысах с использованием длительного их пребывания в условиях изоляции. На протяжении 4 месяцев наблюдения за испытуемыми животными производилась контрольная регистрация уровня артериального давления и пульса через каждые 1, 2, 3 и 4 месяца. В течение первого месяца исследования не были выявлены какие-либо видимые изменения со стороны базальных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений. На втором и, особенно, на третьем месяце наблюдения были зарегистрированы достоверно высокие значения ср.АД у 36% и 63% крыс. Однако на данном этапе эксперимента изменения со стороны ЧСС носили факультативный характер и выявлялись только в группе с трехмесячным сроком наблюдения – 27% случаев. Наиболее четкие и яркие результаты были получены спустя 4 месяца исследования.

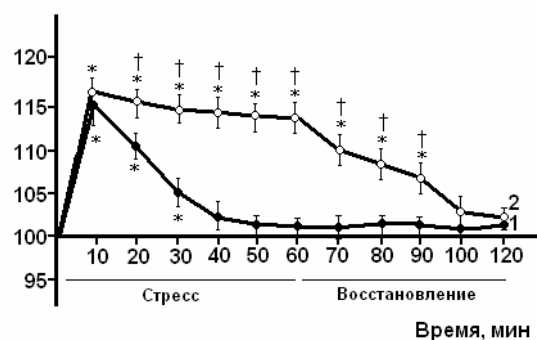
Пребывания животных в течение 4 месяцев в условиях изоляции сопровождалось у 88% крыс развитием типичных признаков устойчивой артериальной гипертонии. Так, повышение уровня ср.АД отмечалось до  $165 \pm 1,27$  мм рт.ст. в группе, что составило  $168 \pm 2,0\%$  ( $p < 0,05$ ) от контроля. Со стороны работы сердца, параллельно, у подавляющего числа крыс регистрировался высокий ритм сердечных сокращений ( $447 \pm 12,7$  уд/мин против  $362 \pm 11,4$  уд/мин,  $p < 0,001$ ). Повышение сосудистого тонуса на фоне тахикардии сопровождалось развитием гипертрофии миокарда ( $1,05 \pm 0,05$  г против  $0,9 \pm 0,01$  г,  $p < 0,001$ ), а также увеличением массы почек и надпочечников ( $1,83 \pm 0,05$  г против  $1,56 \pm 0,03$  г,  $p < 0,001$  и  $45 \pm 1,91$  мг против  $33 \pm 1,0$  мг,  $p < 0,001$ , соответственно). Данные факты являются свидетельством гипертензивного статуса у крыс, подвергшихся длительному влиянию социального стресса.

Следующим этапом данной работы явилось изучение кардиоваскулярной чувствительности к дополнительной стрессорной нагрузке у крыс со стресс-индуцированной гипертонией на начальных и поздних этапах ее формирования. 60-минутная иммобилизация животных сопровождалась гипертензивными реакциями и повышением сердечной деятельности во всех экспериментальных группах. У нормотензивных крыс повышенные значения ср.АД в период стресса отмечались на протяжении 20 мин наблюдения, после чего данный показатель постепенно достигал базальных значений (рис. 1а). Интересно отметить, что независимо от стадии развития гипертонии, у крыс отмечались сходные изменения в сосудистом компоненте стресса. Как в предгипертензивной, так и в гипертензивной группах прессорные реакции на стресс, не увеличиваясь по амплитуде, существенно пролонгировались по времени. Так, у крыс предгипертензивной группы высокий уровень ср.АД регистрировался в течение 50 мин стресса, а в гипертензивной группе – на протяжении всего стресса и спустя 30 мин после его отмены (рис. 1а,б).

Среднее артериальное давление, %



Среднее артериальное давление, %



**Рис. 1.** Изменения величины среднего артериального давления (ср.АД, %) в условиях стресса у крыс: (а) – в нормотензивной (1) и предгипертензивной (2) группах; (б) - в нормотензивной (1) и гипертензивной (2) группах  
\* -  $p < 0.05$  относительно базальных значений; † -  $p < 0.05$  относительно нормотензивной группы

Сердечный компонент стресса изменялся у крыс только с устойчивой формой гипертонии. Действительно, интенсивность и продолжительность хронотропных реакций в условиях стресса существенно не различались между нормотензивной и предгипертензивной группами. Стресс-индуцированная тахикардия отмечалась на протяжении всего стресса и спустя еще 40 мин. после его отмены (рис. 2а). У животных с устойчивой формой гипертонии по сравнению с контролем наблюдались более выраженные изменения пульса, как по интенсивности, так и по продолжительности. Так, амплитуда повышения ритма сердечных сокращений в условиях стресса у гипертензивных крыс была в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) выше, чем у нормотензивных животных (рис. 2б). Отмена стресса сопровождалась тенденцией к восстановлению исходного ритма сокращений, однако статистически значимые высокие показатели ЧСС регистрировались еще на протяжении 60 мин восстановительного периода.

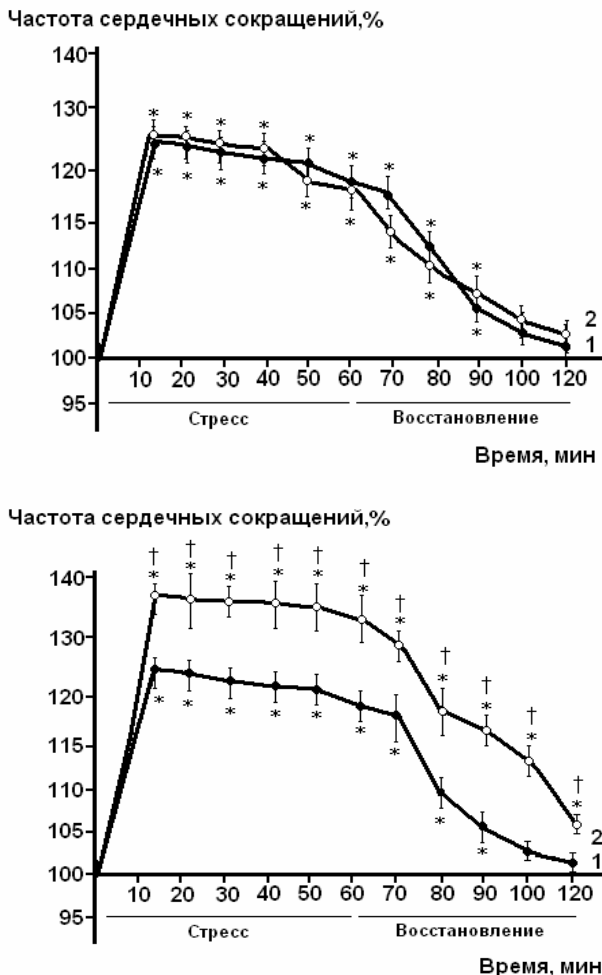


Рис. 2. Изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС, %) в условиях стресса у крыс: (а) – в нормотензивной (1) и предгипертензивной (2) группах; (б) - в нормотензивной (1) и гипертензивной (2) группах  
\* -  $p < 0,05$  относительно базальных значений; † -  $p < 0,05$  относительно нормотензивной группы

Таким образом, развитие артериальной гипертонии в условиях социального стресса сопровождается существенными перестройками в структуре кардиоваскулярной стресс-реактивности. В ряде исследований на людях и животных были получены аналогичные результаты, отражающие изменения в кардиоваскулярной чувствительности к стрессу у гипертензивных объектов с различной этиологией болезни [8, 9]. При этом фенотипические изменения в структуре кардиоваскулярных компонентов стресса развиваются адекватно степени развития артериальной гипертонии и, соответственно, выраженности нарушений в регуляции уровня артериального давления и работы органов, его контролирующих. Так, на начальных стадиях развития гипертонии отмечается изменение только сосудистого компонента стресса на фоне отсутствия визуального повышения базального уровня артериального давления и сердечной деятельности. Прогрессирование болезни сопровождается изменениями как сосудистого, так и сердечного компонентов стресса, что сочетается с развитием явных признаков гипертензивного статуса – высокий уровень артериального давления, повышенный пульс, гипертрофия миокарда, увеличение массы почек и надпочечников.

Важно выделить тот момент, что хронотропная чувствительность к стрессу изменяется только на поздних этапах развития гипертонии, что также сочетается с отодвинутыми сроками патофизиологических изменений в сердце в виде тахикардии и гипертрофии миокарда. На основании этих результатов можно заключить о том, что нарушения сердечной деятельности, характерные гипертензивному состоянию, носят вторичный характер и являются следствием прогрессирования заболевания. В ряде работ встречается мнение, что развитие различных моделей стресс-индуцированной гипертонии идет преимущественно за счет роста систолического давления, тем самым, подчеркивая первичность сердечного компонента в патогенезе гипертонии [6]. Однако в исследованиях на людях с применением спектрального анализа было показано, что явные изменения в сердечной деятельности выявляются только в устойчивых формах гипертонии и не обнаруживаются на начальных стадиях ее развития [4].

Важным результатом является тот факт, что, независимо от степени развития гипертонии, изменяется не интенсивность, а продолжительность сосудистых реакций на стресс. Эти данные органично согласуются с современной концепцией о генезе гипертонии, в которой указывается, что не столько интенсивность, сколько затяжной характер прессорных ответов на стресс является принципиальной характеристикой гипертонии [5]. Многолетние наблюдения за лицами, выделенными в группу риска по признаку затяжного постстрессорного восстановления уровня артериального давления,

позволили выявить развитие гипертензии у большого процента наблюдаемых, что, несомненно, подтверждает выдвинутую гипотезу [10]

**Выводы:** структура сердечно-сосудистых ответов на стресс тесным образом зависит от степени развития артериальной гипертензии, адекватно изменяясь в соответствии с уровнем гипертензивного статуса. Этот факт свидетельствует о разных механизмах формирования и прогрессирования стресс-индуцированной артериальной гипертензии, а также подтверждает перспективность использования кардиоваскулярной стресс-реактивности в качестве индикатора предгипертензии.

Исследования выполнены при поддержке гранта федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, НК-116П, № П441.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Dimsdale J.* Psychological stress and cardiovascular diseases // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – V. 51. – P. 1237-1246.
2. *Ming, E.* Cardiovascular reactivity to work stress predicts subsequent onset of hypertension: the air traffic controller health change study / *E. Ming, G. Adler, R. Kessler et al.* // *Psychosomatic Medicine.* – 2004. – V. 66. – P. 459-465.
3. *Kasagi, F.* Relation between cold pressor test and development of hypertension based on 28-year follow-up / *F. Kasagi, M. Akahoshi, K. Shimaoka* // *Hypertension.* – 1995. – V. 25. – P. 71-76.
4. *Mussalo, H.* Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension / *H. Mussalo, E. Vanninen, R. Ikheimo et al.* // *Clin. Physiol.* – 2001. – V. 21(5). – P. 594-604.
5. *Steptoe, A.* Psychophysiological stress reactivity and hypertension // *Hypertension.* – 2008. – V. 52. – P. 220.
6. *Кобалава, Ж.Д.* Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина II / *Ж.Д. Кобалава, К.М. Гудков* // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2002. – № 1. – С. 4-15.
7. *Lampert, R.* Depressed autonomic nervous system function in African Americans and individuals of lower social class: a potential mechanism of race- and class-related disparities in health outcomes / *R. Lampert, J. Ickovics, R. Horwitz et al.* // *Am. Heart. J.* – 2005. – V. 150. – P. 153-160.
8. *Palatini, P.* Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST Study Group / *P. Palatini, F. Dorigatti, V. Zaetta et al.* // *J Hypertens.* – 2006. – V. 24(9). – P. 1711-1730.
9. *McDougall, S.* Differential cardiovascular responses to stressors in hypertensive and normotensive rats / *S. McDougall, A. Lawrence, R. Widdop* // *Experimental Physiology.* – 2004. – V. 90. – P. 141-150.
10. *Steptoe, A.* Impaired cardiovascular recovery following stress predicts 3-year increases in blood pressure / *A. Steptoe, M. Marmot* // *J Hypertens.* – 2005. – V. 23. – P. 529-536.

### CARDIO-VASCULAR STRESS-REACTIVITY AS THE INDICATOR OF HYPERTENSION DEVELOPMENT

© 2009 O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, T.G. Anishchenko, V.A. Berdnikova, A.S. Kuznetsova, Ya.V. Kuznetsova, I.A. Semyachkin-Glushkovskiy  
Saratov State University named after N.G.Chernyshevskiy  
Article is received 2009/10/08

The opportunity of experimental modelling the development of an arterial hypertension is shown at long (4 months) stay normotensive rats in conditions of isolation. The structure of cardiovascular answers to stress in close image depends on a degree of arterial hypertension development, adequately changing according to a level of hypertension status. Latent (1 month of the isolated residing) and steady forms of disease (4 months of isolation) are characterized by different changes in cardio-vascular stress-reactance. The initial stage of hypertension is accompanied by reorganizations in a vascular component of stress (on duration), and the steady form - both vascular (on duration), and intimate (on amplitude and duration) components of stress. This fact testifies to different mechanisms of formation and progressing stress-induced arterial hypertension. That fact, that vascular stress-reactance varies already at initial stage of disease, being shown identically animal with expressed hypertensive status, specifies an opportunity of using the given characteristic as the indicator of prehypertension.

Key words: *hypertension, stress-reactance, indicator*

---

*Oksana Semyachkina-Glushkovskaya, Candidate of Biology, Associate Professor at the Human and Animal Physiology Department. E-mail: glushkovskaya@mail.ru*  
*Tanyana Anishchenko, Doctor of Biology, Professor, Head of the Human and Animal Physiology Department. E-mail: anishchenko@sgu.ru*  
*Veronika Berdnikova, Graduate Student. E-mail: berdnikova@live.ru*  
*Antonina Kuznetsova, Graduate Student. E-mail: tonja4jesus@mail.ru*  
*Yana Kuznetsova, Minor Research Fellow. E-mail: yana-bio@rambler.ru*  
*Igor Semyachkin-Glushkovskiy, Assistant at the Human and Animal Physiology Department. E-mail: ia.assy.glu@gmail.com*