

УДК [612.172.4 + 612.176](043.3)

СОСУДИСТЫЕ И ХРОНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТРЕССА У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Семячкина-Глушковская О.В., Анищенко Т.Г., Бибикина О.А., Синдеева С.А.,
Семячкин-Глушковский И.А., Зинченко Е.М., Кассима М.А.,
Аль-Фатле Ф., Фльхассани Л.С.

ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»,
Саратов, e-mail: glushkovskaya@mail.ru

Кардиоваскулярная стресс-реактивность является индикатором физиологического состояния сердечно-сосудистой системы, наглядно отражая диапазон ее приспособительных возможностей, и в частности, устойчивость к развитию артериальной гипертензии. На ранних этапах онтогенеза на фоне низких адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы отмечается избыточность кардиоваскулярных ответов при стрессе. Так, у инфантильных крыс как сосудистый, так и хронотропный эффекты стресса более выражены, чем у половозрелых особей. Созревание сердечно-сосудистой системы сопровождается повышением устойчивости к стрессу и снижению кардиоваскулярной стресс-реактивности. Старческий период характеризуется повышением базальных и стрессорных уровней артериального давления на фоне развития хронотропной рефрактерности к стрессу. Действительно, у старых крыс по сравнению с половозрелыми животными развивается миокардиальная рефрактерность к стрессу на фоне усиления гипертензивных реакций.

Ключевые слова: кардиоваскулярная стресс-реактивность, онтогенез

THE VASCULAR AND CHRONOTROPIC EFFECTS OF STRESS IN RATS WITH DIFFERENT AGES

Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Anishchenko T.G., Bibikova O.A., Sindeev S.A.,
Semyachkin-Glushkovskij I.A., Zinchenko E.M., Kassim M.A., Ali-Fatle F., Flihasani L.S.
Saratov State University, Saratov, Saratov, e-mail: glushkovskaya@mail.ru

The cardiovascular stress-reactivity is the indicator of physiological condition of cardiovascular system reflecting the adaptive capacity, in particular, the resistance to hypertension development. The early stage of ontogeny is characterized by less adaptive capacity of cardiovascular system and high cardiovascular reactivity to stress. So, in infant rats both chronotropic and vascular effects of stress are greater than in adult animals. Development of cardiovascular system is accompanied by increase in resistance to stress and decrease in cardiovascular stress-reactivity. The old age is associated with the elevated basal and stressed blood pressure levels and chronotropic reactivity to stress. Indeed, old rats compared with adult animals demonstrated myocardial apathy to stress and elevated pressure stress-responses.

Keywords: cardiovascular stress-reactivity, ontogeny

У инфантильных крыс как сосудистый, так и хронотропный эффекты стресса более выражены по своей интенсивности, чем у половозрелых особей, что свидетельствует, во-первых, о неэкономном режиме функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) при стрессе на ранних этапах онтогенеза, и во-вторых, о совершенствовании механизмов адаптации ССС к стрессу с возрастом. У старых крыс по сравнению с половозрелыми самцами отмечается миокардиальная рефрактерность к стрессу на фоне усиления гипертензивных реакций, что рядом авторов [8, 12] рассматривается как проявление стрессорной дезадаптации ССС на поздних этапах онтогенеза.

В наших предыдущих работах было показано, что изменения базального уровня артериального давления (АД) в онтогенезе сопряжены с возрастными особенностями устойчивости к развитию артериальной гипертензии (АГ) [1]. Повышенные показатели АД, наблюдаемые у инфантильных,

и особенно, у старых крыс по сравнению с половозрелыми особями, сочетаются со сниженной устойчивостью к развитию АГ, что свидетельствует об узком диапазоне приспособительных возможностей ССС на начальных и поздних этапах онтогенеза.

Механизмы возрастных особенностей устойчивости к развитию АГ мало изучены. В настоящее время активно обсуждается вопрос о возрастных изменениях в кардиоваскулярной стресс-реактивности как об общем неспецифическом проявлении адаптивных и резервных возможностей ССС [8, 12]. В частности, существует предположение, что возрастные изменения в кардиоваскулярной стресс-реактивности являются прямым отражением устойчивости к развитию сосудистых заболеваний, включая АГ [10, 11].

Важно отметить, что исследования в этой области крайне малочисленны и носят, в основном, феноменологический характер без системного изучения механизмов, лежащих в основе возрастных особенностей кардиоваскулярной чувствитель-

ности к стрессу и устойчивости к развитию АГ. Для решения указанной проблемы были проведены эксперименты по изучению изменений в онтогенезе кардиоваскулярной стресс-реактивности.

Цель работы – изучение возрастных особенностей структуры кардиоваскулярной стресс-реактивности.

Материалы и методы исследования

Исследования выполнены на 29 самцах белых беспородных крыс. Все экспериментальные процедуры проводились в соответствии с принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. Регистрацию гемодинамических параметров – среднего артериального давления (ср.АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у бодрствующих крыс осуществляли на компьютерно-вычислительном комплексе для прямой регистрации кровяного давления у мелких животных (PowerLab/400 ML 401, ID Instruments, 2002, Австралия) с программным обеспечением Chart 4, оснащенный датчиками кровяного давления (MLT0699, PowerLab, ID Instruments). С этой целью за сутки до экспериментов животным вживлялся полиэтиленовый катетер в аорту через ле-

вую ветвь сонной артерии под общей нембуталовой анестезией (0,40 мг/кг, ip). Кардиоваскулярная стресс-реактивность изучалась у инфантильных ($n = 9$, 6-недельный возраст, масса 50–70 г) и старых ($n = 10$, 24–30-месячный возраст, масса 340–380 г) крыс по сравнению с половозрелыми особями ($n = 10$, 5–7-месячный возраст, 220–270 г) в условиях 60-минутного иммобилизационного стресса.

Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 5.0. Различия считались достоверными при $p < 0.05$. Данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего.

Результаты исследования и их обсуждения

Результаты исследования показали, что инфантильные крысы по сравнению с половозрелыми особями более чувствительны к стрессу по показаниям ср.АД и ЧСС. Так, у инфантильных крыс по сравнению с половозрелыми особями на фоне более высоких базальных значений ср.АД (122 ± 8 против 102 ± 2 , $p < 0,05$) наблюдалось более значительное увеличение данного параметра при стрессе (рис. 1).

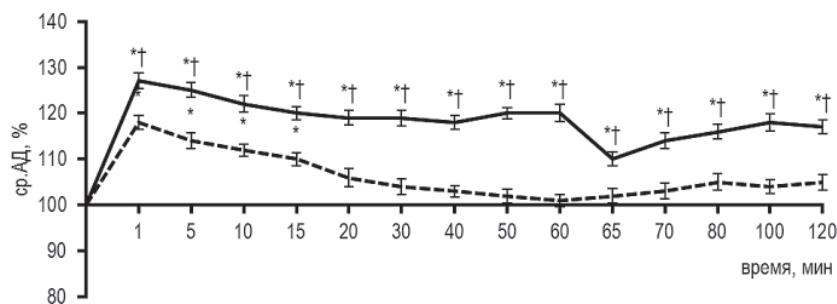


Рис. 1. Изменение среднего артериального давления (ср.АД, %) у инфантильных (—) и половозрелых (- - -) крыс при стрессе и после его отмены. $p < 0,05$ относительно: * – базальных значений, † – половозрелых крыс

Так, амплитуда стресс-индуцированных гипертензивных реакций у инфантильных крыс превышала таковую у зрелых самцов в 1,4 раза ($p < 0.05$). При этом у крысят гипертензивные реакции наблюдались на протяжении всего стресса и в течение 60 мин после его отмены, в то время как у половозрелых особей достоверно высокие значения ср.АД регистрировались лишь в первые 15 мин наблюдения, после чего данный показатель постепенно возвращался к базальным значениям. Интенсивность хронотропных эффектов стресса была также более выражена у молодых крысят по сравнению со зрелыми особями (24–34% против 7–22%, $p < 0,05$). Однако восстановление исходного ритма сердечных сокращений происходило быстрее у инфантильных крыс по сравнению с половозрелыми животными (рис. 2). Отметим, что базальные значения ЧСС практически не различались

между значениями инфантильных и половозрелых крыс (369 ± 8 и 381 ± 9 уд./мин).

Таким образом, у половозрелых крыс реакции ССС при стрессе менее выражены как по амплитуде (ср.АД и ЧСС), так и по длительности (ср.АД) по сравнению с инфантильными особями, что свидетельствует о менее интенсивном и более экономном режиме функционирования ССС в условиях стресса у зрелых особей по сравнению с крысятами. Аналогичные результаты были получены в наблюдениях за школьниками. Так было показано, что у старшеклассников 12–16 лет гипертензивные и хронотропные реакции в условиях школьного стресса были выражены в меньшей степени, чем у детей 7–8 лет, что позволило авторам сделать вывод о совершенствовании адаптивных механизмов ССС с возрастом [2].

У старых крыс по сравнению с половозрелыми особями наблюдалось снижение

хронотропных и усиление гипертензивных эффектов стресса. Так, несмотря на примерно одинаковые базальные значения пульса у старых крыс и половозрелых самцов (398 ± 8 и 381 ± 9 уд./мин) в первой группе животных стресс не сопровождался достоверным увеличением ЧСС (рис. 3). В восстановительном периоде у старых особей регистрировалась даже брадикардия. На фоне более высокого уровня ср.АД в покое у старых животных по сравнению с половозрелыми самцами

(133 ± 4 мм рт. ст. против 102 ± 2 мм рт. ст., $p < 0,05$) при стрессе у первых отмечались более выраженные гипертензивные реакции как по амплитуде, так и по длительности, чем у вторых. Так, стресс-индуцированная амплитуда увеличения ср.АД у старых крыс превышала в 1,5 раза ($p < 0,05$) таковую у половозрелых животных. При этом восстановление данного параметра у старых особей происходило в 2 раза медленнее, чем у половозрелых крыс (рис. 4).

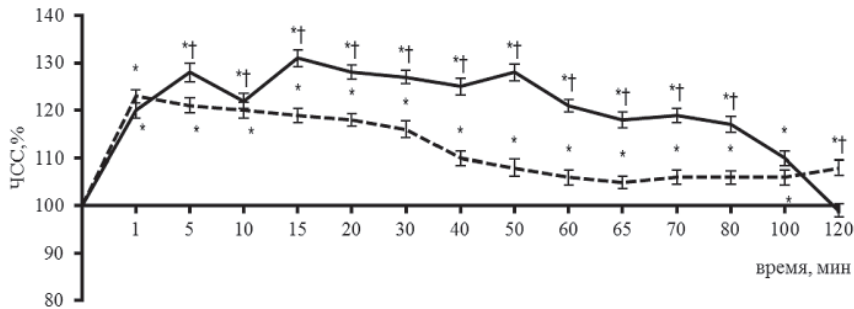


Рис. 2. Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС, %) у инфантильных (—) и половозрелых (- - -) крыс при стрессе и после его отмены. $p < 0,05$ относительно: * – базальных значений, † – половозрелых крыс

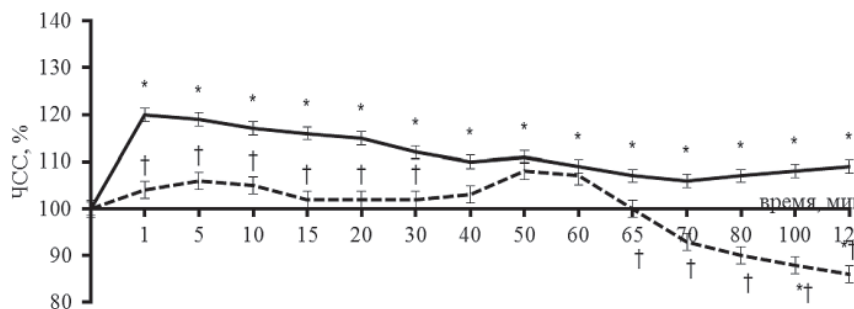


Рис. 3. Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС, %) у старых (- - -) и половозрелых (—) крыс при стрессе и после его отмены. $p < 0,05$ относительно: * – базальных значений, † – половозрелых крыс

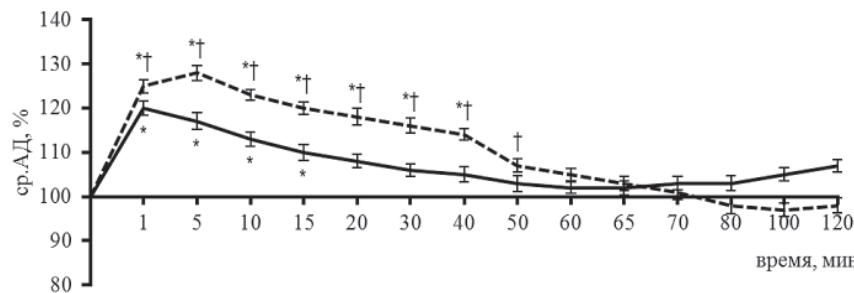


Рис. 4. Изменение среднего артериального давления (ср.АД, %) у старых (- - -) и половозрелых (—) крыс при стрессе и после его отмены. $p < 0,05$ относительно: * – базальных значений, † – половозрелых крыс

Снижение хронотропной реактивности к стрессу отмечается у пожилых людей [5] и рассматривается рядом авторов как отражение общебиологического процесса старения

[12], связанного со снижением скорости обменных процессов во всех органах и тканях [3, 4]. Повышение сосудистой чувствительности к стрессу на поздних этапах онтоге-

неза отражает возрастные перестройки как регуляторных механизмов [7], так и морфофункциональных свойств сосудов [13], что выражается в снижении эндотелий-зависимой вазорелаксации [6] и повышении сосудистой чувствительности к вазоконстрикторным факторам [13].

Заключение

В целом, результаты исследования показали, что кардиоваскулярная стресс-реактивность изменяется с возрастом. У инфантильных крыс как сосудистый, так и хронотропный эффекты стресса более выражены по своей интенсивности, чем у половозрелых особей, что свидетельствует, во-первых, о неэкономном режиме функционирования ССС при стрессе на ранних этапах онтогенеза, и во-вторых, о совершенствовании механизмов адаптации ССС к стрессу с возрастом. У старых крыс по сравнению с половозрелыми самцами отмечается миокардиальная рефрактерность к стрессу на фоне усиления гипертензивных реакций, что рядом авторов [8, 12] рассматривается как проявление стрессорной дезадаптации ССС на поздних этапах онтогенеза.

Таким образом, результаты изучения хронотропных и сосудистых эффектов стресса у крыс разного возраста свидетельствуют о том, что кардиоваскулярная стресс-реактивность является индикатором состояния ССС, наглядно отражая диапазон ее приспособительных возможностей, и в частности, устойчивость к развитию АГ.

Работа была поддержана Федеральной целевой программой «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (Соглашение № 14.В37.21.0853).

Список литературы

1. Сосудистые и кардиальные эффекты стресса у белых крыс разного пола и возраста / Т.Г. Анищенко, О.В. Семьякина-Глушкова, В.А. Бердникова, Я.В. Кузнецова, А.С. Кузнецова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – № 1. – С. 13–17.
2. Гринене Э.Ю., Вайтквичус В.Ю., Марчинскене Э.Ю. Особенности сердечного ритма школьников // Физиология человека. – 1990. – Т. 16. №1. – С. 89–93
3. Прохоров С.А. Старение сердечно-сосудистой системы и долгожительство: клинические особенности и медико-социальные маркеры: дис. ... канд. биол. наук. – Саратов, 2007. – С. 127–134.
4. Токар А.В., Прихотько В.Ю. Гемодинамическая структура артериального давления у здоровых лиц разного возраста // Украинский кардиологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 46–53.
5. Boutcher S.H., Stocker D.J. Cardiovascular response of young and older males to mental challenge // Journal of Gerontology. – 1996. – Vol. B51. – P. 261–267.
6. Brandes R., Fleming I., Busse R. Endothelial aging // Cardiovascular Research. – 2005. – Vol. 66. – P. 286–294.
7. Bulpitt C., Rajkumar C., Beckett N. Hypertension in the elderly // Clinician's manual. – London. – 1999. – P. 1005–1015.
8. Jones A., Beda A., Osmond C. Sex-specific programming of cardiovascular physiology in children / A. Jones, et al. // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – №17. – P. 2164–2170.

9. Stawski R., Sliwinski M., Almeida D. Reported exposure and emotional reactivity to daily stressors: The roles of adult age and global perceived stress // Psychology and Aging. – 2008. – Vol. 23. – P. 52–61.

10. Steptoe A., Moses J., Edwards S. Age-related differences in cardiovascular reactions to mental stress tests in women // Health Psychology. – 1990. – Vol. 9. – P. 18–34.

11. Treiber F., Musante L., Kapuku G. Cardiovascular (CV) responsivity and recovery to acute stress and future CV functioning in youth with family histories of CV disease: a 4-year longitudinal study // International Psychophysiological Journal. – 2001. – Vol. 41. – P. 65–74.

12. Uchino B., Birmingham W., Berg C. Are older adults less or more physiologically reactive? A meta-analysis of age-related differences in cardiovascular reactivity to laboratory tasks // The Journals of Gerontology: Physiological Science. – 2010. – Vol. 65, №2. – P. 154–162.

13. Zicha J., Kune J. Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat // Physiological Review. – 1999. – Vol. 79. – P. 1227–1282.

References

1. Anishchenko T.G., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Berdnikova V.A., Kuznocova Ya.V., Kuznecova A.S. Vascular and chronotropic effects of stress in rats of both sexes and age // Bulletin experimental biology and medicine. 2012. no. 1. pp. 13–17.
2. Grinene E.Yu., Vaytkavichus V.Yu., Marchinskene E.Yu. The particularities of heart beat in students in school // Physiology of human. 1990. Vol. 16. no. 1. pp. 89–93
3. Prochorov S.A. The aging of cardiovascular system and longevity: clinical particularities and medical-social markers: The thesis of candidate of biological science. Saratov. 2007. pp. 127–134.
4. Tokar A.B., Prihotko V.Yu. Hemodynamic structure of arterial blood pressure in healthy subject of different ages // Ukraine cardiovascular journal. 2006. no. 3. pp. 46–53.
5. Boutcher S.H., Stocker D.J. Cardiovascular response of young and older males to mental challenge // Journal of Gerontology. 1996. Vol. B51. pp. 261–267.
6. Brandes R., Fleming I., Busse R. Endothelial aging // Cardiovascular Research. 2005. Vol. 66. pp. 286–294.
7. Bulpitt C., Rajkumar C., Beckett N. Hypertension in the elderly // Clinician's manual. – London. 1999. pp. 1005–1015.
8. Jones A., Beda A., Osmond C. Sex-specific programming of cardiovascular physiology in children / A. Jones, et al. // European Heart Journal. 2008. Vol. 29. no. 17. pp. 2164–2170.
9. Stawski R., Sliwinski M., Almeida D. Reported exposure and emotional reactivity to daily stressors: The roles of adult age and global perceived stress // Psychology and Aging. 2008. Vol. 23. pp. 52–61.
10. Steptoe A., Moses J., Edwards S. Age-related differences in cardiovascular reactions to mental stress tests in women // Health Psychology. 1990. Vol. 9. pp. 18–34.
11. Treiber F., Musante L., Kapuku G. Cardiovascular (CV) responsivity and recovery to acute stress and future CV functioning in youth with family histories of CV disease: a 4-year longitudinal study // International Psychophysiological Journal. 2001. Vol. 41. pp. 65–74.
12. Uchino B., Birmingham W., Berg C. Are older adults less or more physiologically reactive? A meta-analysis of age-related differences in cardiovascular reactivity to laboratory tasks // The Journals of Gerontology: Physiological Science. 2010. Vol. 65, no. 2. pp. 154–162.
13. Zicha J., Kune J. Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat // Physiological Review. 1999. Vol. 79. pp. 1227–1282.

Рецензенты:

Киричук В.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии имени И.А. Чувевского ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени В.И. Разумовского» Росздрава, г. Саратов;

Капралов С.В., д.м.н., доцент кафедры общей хирургии ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. В.И. Разумовского» Росздрава, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 26.10.2012.