



БИОЛОГИЯ

УДК 612.12/18: 599.323.4

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К СТРЕССУ И К МОДУЛЯЦИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У НОРМОТЕНЗИВНЫХ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

Т.Г. Анищенко, О.В. Семячкина-Глушковская,
В.А. Бердникова, А.Д. Рудковская

Саратовский государственный университет,
кафедра физиологии человека и животных
E-mail: glushkovskaya@mail.ru

Изучены половые особенности развития почечной гипертонии и динамика кардиоваскулярных ответов при иммобилизационном стрессе у нормотензивных и гипертензивных самок и самцов белых крыс. Исследованы также кардиоваскулярные реакции на адреналин и пропранолол у здоровых и гипертензивных самок и самцов. Выявлен более существенный симпатический контроль кардиоваскулярной активности у самок по сравнению с самцами, что может обуславливать более высокую кардиоваскулярную стресс-устойчивость женского организма.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, почечная гипертония, стресс, половые различия.

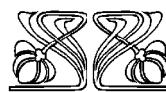
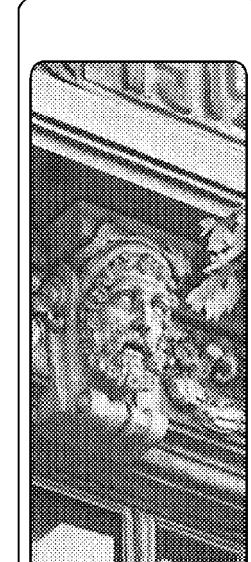
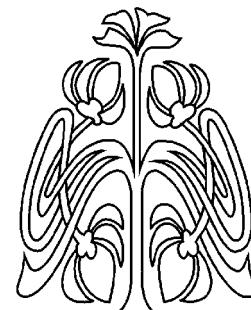
Sex Differences in Cardiovascular Sensitivity to Stress and Modulation of Adrenergic Activity in Normotensive and Hypertensive Rats

T.G. Anishchenko, O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, V.A. Berdnikova, A.D. Rudkovskaya

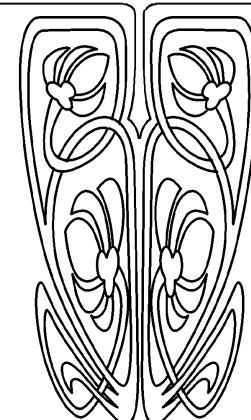
We studied the gender particularities in renal hypertension development and the dynamics of cardiovascular effects of immobilization stress in normotensive and hypertensive male and female rats. Also, we investigated the cardiovascular sensitivity to adrenaline and propranolol in normotensive and hypertensive males and females. We revealed the stronger sympathetic control of cardiovascular activity in females vs. males that may be partly responsible for the greater cardiovascular stress resistance in females compared with males.

Key words: cardiovascular system, renal hypertension, stress, sex differences.

Среди «болезней цивилизации», обусловленных увеличением стрессорных нагрузок в жизни современного человека, лидируют заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), склонность к которым у мужчин значительно выше, чем у женщин. Это приводит к увеличению разрыва в продолжительности жизни женской и мужской субпопуляции, что составляет важную медицинскую и социальную проблему. В нашей стране женщины живут дольше мужчин на 12–14 лет. Особый интерес представляет гипертоническая болезнь, являющаяся серьезным самостоятельным заболеванием и грозным осложнением при всех других формах сердечно-сосудистой патологии. Распространенность и тяжесть гипертонии, а также риск фатальных исходов выше у мужчин, чем у женщин [1]. Эти факты свидетельствуют о половых различиях в способности регуляторных механизмов адаптировать деятельность ССС к возрастающим стрессорным нагрузкам. В системных механизмах, регулирующих активность ССС в различ-



**НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ**





ных жизненных ситуациях, важную роль играет симпатический отдел вегетативной нервной системы, инициирующий развитие любой стресс-реакции и усиливающий активность ССС.

Целью работы было изучение с учетом полового фактора кардиоваскулярной стресс-реактивности и роли симпатических влияний в регуляции ССС у здоровых и гипертензивных крыс.

Эксперименты выполнены на 60 нормотензивных и 48 гипертензивных самках и самцах белых крыс. Гипертензию у крыс вызывали с помощью разработанного нами специального приспособления для моделирования почечной гипертонии [2]. Наложение клипсы на артерию левой почки осуществляли под нембуталовой анестезией (35–40 мг/1000 г, *ip*). Через 7 недель, на фоне развившейся гипертензии, с помощью катетерной технологии проводили непрерывную регистрацию кровяного давления, используя многоканальный измерительно-вычислительный комплекс (PowerLab/400 ML401, Австралия) с программным обеспечением Chart 4 (ADIstruments Ltd., Австралия). Для блокады и стимуляции адренергических влияний использовали соответственно пропранолол (ISIS Pharma GmbH, 08056 Zwikau, 0,1 мг/100 г, *iv*) и адреналина сульфат 0,1% (10 мкг/100 г, *iv*). В качестве стрессорного воздействия была использована модель жесткой иммобилизации животного на спине в течение 60 мин (ИС – иммобилизационный стресс). Во всех сериях экспериментов с гипертензивными животными контролем служили ложнооперированные крысы. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 5.0.

Влияние отдельных факторов (пола, стресса, атропина) на гемодинамические параметры оценивали методом дисперсионного анализа (ANOVA). Множественные сравнения проводили, используя ранговый тест Duncan. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

Рассмотрим чувствительность сердечно-сосудистой системы к стрессу у нормотензивных и гипертензивных самок и самцов крыс. У нормотензивных самок и самцов ба-

зальные уровни ср. АД были практически одинаковыми (96 ± 3 и 99 ± 2 мм рт.ст.), а показатели ЧСС у самок были ниже, чем у самцов (349 ± 4 против 371 ± 4 уд/мин, $p < 0.05$). На этом фоне гемодинамические эффекты стресса отличались у самок и самцов. Повышенные значения ЧСС регистрировались с 1-й минуты и до конца ИС. При этом амплитуда увеличения ЧСС у самок превышала таковую у самцов, а восстановление ЧСС у самок происходило быстрее, чем у самцов. Так, к 40 мин после окончания ИС показатели ЧСС у самок не отличались от исходных, в то время как у самцов и через 60 мин после окончания ИС сохранялась тахикардия (рис. 1, *a*). Сосудистые эффекты стресса были слабее хронотропных эффектов и у самок, и у самцов. При этом на фоне более значительной тахикардии амплитуда и продолжительность гипертензивных реакций у самок были менее выраженным, чем у самцов. Так, достоверно повышенные значения ср. АД наблюдались у самок в течение 1 мин ИС, а у самцов – 15 мин стресса (рис. 1, *б*).

После окончания ИС у самок, но не у самцов, отмечались слабые гипотензивные реакции, что можно рассматривать как проявление компенсаторных реакций в ответ на стрессорную гипертензию. К концу восстановительного периода ср. АД у самок нормализовалось, а у самцов отмечалась тенденция к сохранению повышенных его значений.

Таким образом, у нормотензивных самок, несмотря на более высокую тахикардию при стрессе, увеличение ср. АД было менее значительным по амплитуде и длительности, чем у самцов, что свидетельствует о преобладании у самок сердечных, а у самцов сосудистых компонентов в кардиоваскулярных стрессорных ответах. Кардиоваскулярные стрессорные реакции у людей также характеризуются более выраженным хронотропными эффектами у женщин и усиленными гипертензивными реакциями у мужчин [3].

В наших опытах нормализация ЧСС и ср. АД после окончания стресса у самок шла быстрее, чем у самцов, что отмечается и другими авторами в опытах на животных и соответствует результатам, полученным при исследовании людей [3].

Ишемия почки привела к развитию гипертензии, более выраженной у самцов, чем

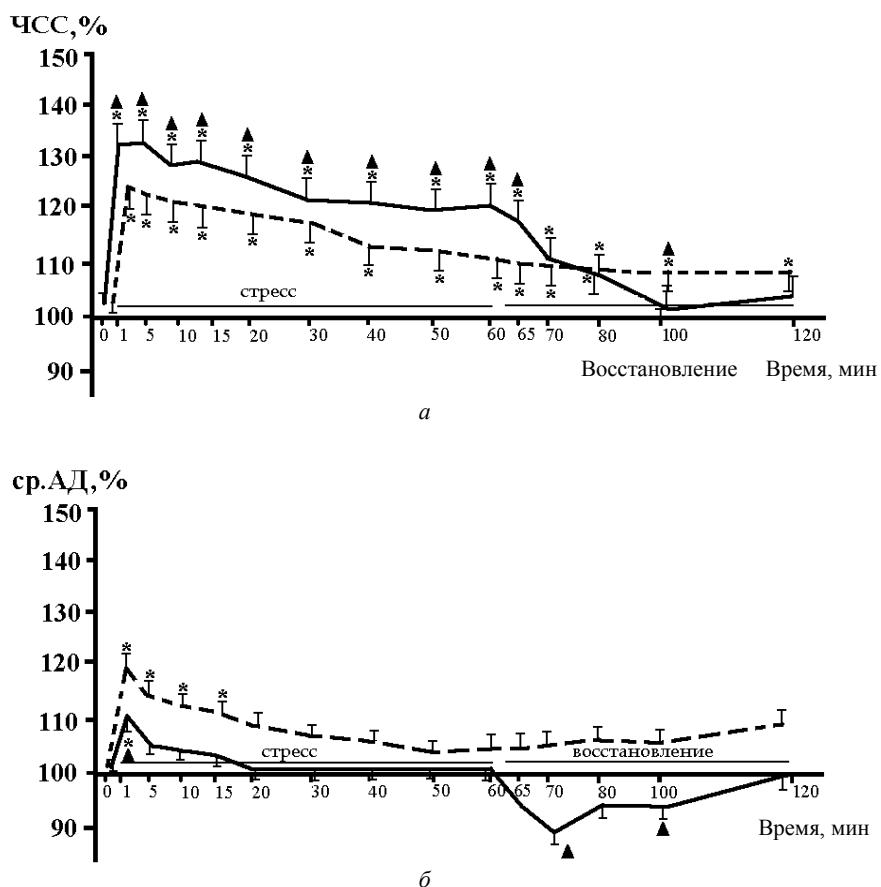


Рис. 1. Изменения ЧСС (а) и ср. АД (б) нормотензивных самок и самцов крыс в условиях стресса: —— — самки; - - - — самцы; * — $p < 0.05$ относительно исходного уровня; ▲ — $p < 0.05$ относительно самцов

у самок. У самок ср. АД повышалось до 118 ± 4 , у самцов — до 140 ± 3 мм рт. ст., что составило соответственно 123% ($p < 0.05$) и 141% ($p < 0.05$) от базальных уровней. При этом масса левой почки уменьшалась у самцов в 15.8 ($p < 0.05$), у самок — в 8.3 раза ($p < 0.05$)

(рис. 2). Наши данные о более выраженной у самцов по сравнению с самками гипертензии, индуцированной ишемией почки по методу Голдблета, соответствуют результатам, полученным на других моделях гипертензии.



Рис. 2. Ишемизированная (слева) и нормальная (справа) почки: а — у гипертензивной самки, б — у гипертензивного самца



Развитие гипертензии приводило к различным у самок и самцов изменениям кардиоваскулярной стресс-реактивности. У самок на фоне гипертензии были ослаблены хронотропные эффекты стресса – ЧСС на протяжении ИС возрастала на 16–10% ($p < 0.05$), в то время как у здоровых – на 30–25% ($p < 0.05$) (рис. 1, а, 3, а). У гипертензивных самок ЧСС нормализовалась уже через 5 мин после окончания ИС, а у нормотензивных – через 40 мин. Сосудистые реак-

ции у гипертензивных и здоровых самок отмечались лишь на 1-й минуте стресса и были одинаковыми по амплитуде, но у гипертензивных самок, начиная с 10-й минуты ИС и в течение 60 мин постстрессорного периода, наблюдалась гипотензивные реакции (рис. 3, б). Таким образом, у гипертензивных самок как сердечный, так и сосудистый компоненты стрессорных реакций свидетельствуют о включении защитных механизмов, не допускающих при стрессе длительного повышения ср. АД.

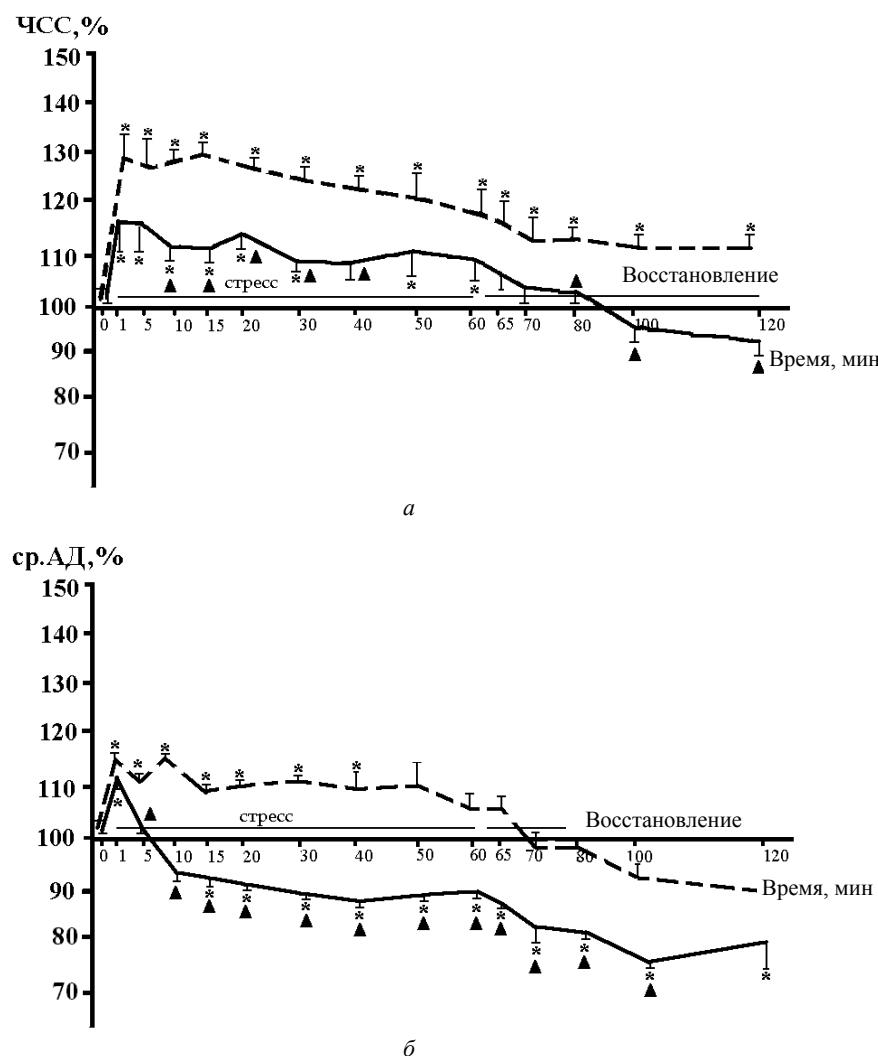


Рис. 3. Изменения ЧСС (α) и ср. АД (β) у гипертензивных самок и самцов крыс в условиях стресса (усл. обозначения см. на рис. 1)

У самцов гипертензия сопровождалась усилением кардиоваскулярной стресс-реактивности как по сердечному, так и по сосудистому компоненту. Хронотропные эфек-

ты стресса у гипертензивных самцов были более значительными, чем у нормотензивных самцов. Так, на протяжении ИС у гипертензивных самцов ЧСС возрастала на 28–21%



($p < 0.05$) (рис. 3, *a*), а у нормотензивных – на 24–15% ($p < 0.05$). Снижение при гипертензии хронотропного компонента стресса у самок и усиление его у самцов привели к инверсии половых различий в уровне стресс-индуцированной тахикардии. У гипертензивных животных, в отличие от нормотензивных, увеличение амплитуды ЧСС при стрессе было значительнее у самцов (см. рис. 1, *a*, 3, *a*).

Сосудистые реакции при ИС у гипертензивных самцов по сравнению со здоровыми были более продолжительными. Так, если у здоровых самцов повышенные значения ср. АД регистрировались на протяжении 15 мин ИС, то у гипертензивных самцов стресс-индуцированная гипертензия поддерживалась в течение 40 мин ИС, а в последующие 20 мин ИС наблюдалась тенденция к сохранению повышенных уровней ср. АД (см. рис. 3, *b*).

Наши результаты о повышении кардиоваскулярной стресс-реактивности у гипертензивных самцов созвучны данным, полученным в опытах на крысах-самцах с пограничной гипертензией и при обследовании мужчин с гипертонией средней тяжести, и в значительной мере могут быть обусловлены повышением при гипертонии как активности симпатоадреналовой системы, так и чувствительности ССС к ее влияниям. Очевидно, у самок этот процесс в значительной мере сдерживается за счет более высоких функциональных резервов холинергической системы и более выраженных ее влияний на ССС [4].

Таким образом, у здоровых и еще в большей степени у гипертензивных животных динамика кардиоваскулярных реакций при стрессах более благоприятна у самок, чем у самцов, с точки зрения устойчивости к кардиоваскулярной патологии. У нормотензивных самок при более выраженной тахикардии гипертензивные эффекты стресса слабее, а скорость восстановления ЧСС и ср. АД выше, чем у самцов. Нарушение почечного кровотока приводит к развитию гипертензии, более выраженной у самцов по сравнению с самками. Ослабление у гипертензивных самок хронотропных эффектов стресса и удлинение фазы компенсаторных гипотензивных реакций после стрессорного

повышения АД, несомненно, снижает риск прогрессирования гипертензии и развития на ее фоне сердечно-сосудистых осложнений. Усиление у гипертензивных самцов сердечных и сосудистых эффектов стресса, безусловно, является негативным фактором, способствующим прогрессированию гипертензии и повышению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Рассмотрим чувствительность самок и самцов к модуляции симпатических влияний в условиях нормы и развития почечной гипертонии.

Введение адреналина здоровым крысам вызывало резкое увеличение ср. АД, которое сопровождалось рефлекторной брадикардией (рис. 4, *a*, *b*). Эти гемодинамические эффекты адреналина были кратковременными и наблюдались лишь на первой минуте эксперимента, после чего как ср. АД, так и пульс достигали своих базальных значений. При этом отметим, что уровень гипертензии был примерно одинаковым у животных обоего пола, составляя $139 \pm 4\%$ ($p < 0.05$) от контроля у самок и $131 \pm 5\%$ ($p < 0.05$) у самцов. Однако в ответ на значительное увеличение ср. АД отрицательные хронотропные реакции у самок были более выражеными, чем у самцов ($30 \pm 6\%$ против $12 \pm 2\%$, $p < 0.05$).

Как и в предыдущих наших опытах, самки оказались более устойчивыми к нарушению почечного кровотока. Действительно, базальные значения ср. АД у гипертензивных самцов значительно превышали такие же у гипертензивных самок (141 ± 6 против 125 ± 4 мм рт. ст., $p < 0.05$). Отметим, что у нормотензивных самок и самцов показатели ср. АД практически не различались, составляя соответственно 96 ± 3 и 99 ± 2 мм рт. ст. При этом у гипертензивных животных отмечалось развитие атрофических изменений в клипсированной почке, более выраженные у самцов, чем у самок.

У гипертензивных животных введение адреналина сопровождалось резким повышением ср. АД, амплитуда была выше у самок, чем у самцов ($49 \pm 9\%$ против $29 \pm 4\%$, $p < 0.05$) (рис. 5, *a*). Увеличение ср. АД наблюдалось лишь на первой минуте эксперимента, после чего развивались долговременные гипотензивные реакции, более зна-

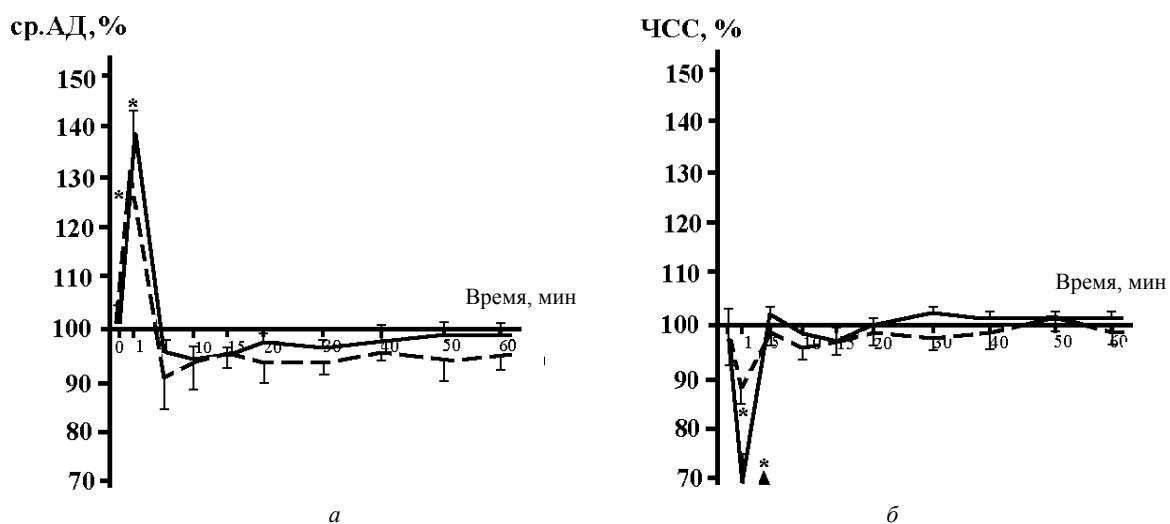


Рис. 4. Изменения ср. АД (а) и ЧСС (б) у нормотензивных самок и самцов крыс при введении адреналина
(усл. обозначения см. на рис. 1)

чительные у гипертензивных самцов, чем у гипертензивных самок ($21 \pm 4\%$ против $8 \pm 2\%$, $p < 0.05$). В ответ на быстрое увеличение ср. АД у гипертензивных крыс развивалось длительное рефлекторное урежение пульса (рис. 5, б). При этом у гипертензивных самок в первую минуту воздействия на фоне повышенного ср. АД отмечалось более существенное замедление ритма сердечных сокращений, чем у гипертензивных самцов ($49 \pm 7\%$ против $37 \pm 5\%$, $p < 0.05$). В осталь-

ные сроки наблюдения не отмечалось каких-либо существенных половых различий в изменениях ЧСС.

Таким образом, развитие гипертонии сопровождается повышением сосудистой чувствительности самок, но не самцов, к стимуляции адренергических влияний. Более выраженные рефлекторные хронотропные реакции на адреналин у здоровых и гипертензивных самок, по сравнению со здоровыми и гипертензивными самцами, свидетельст-

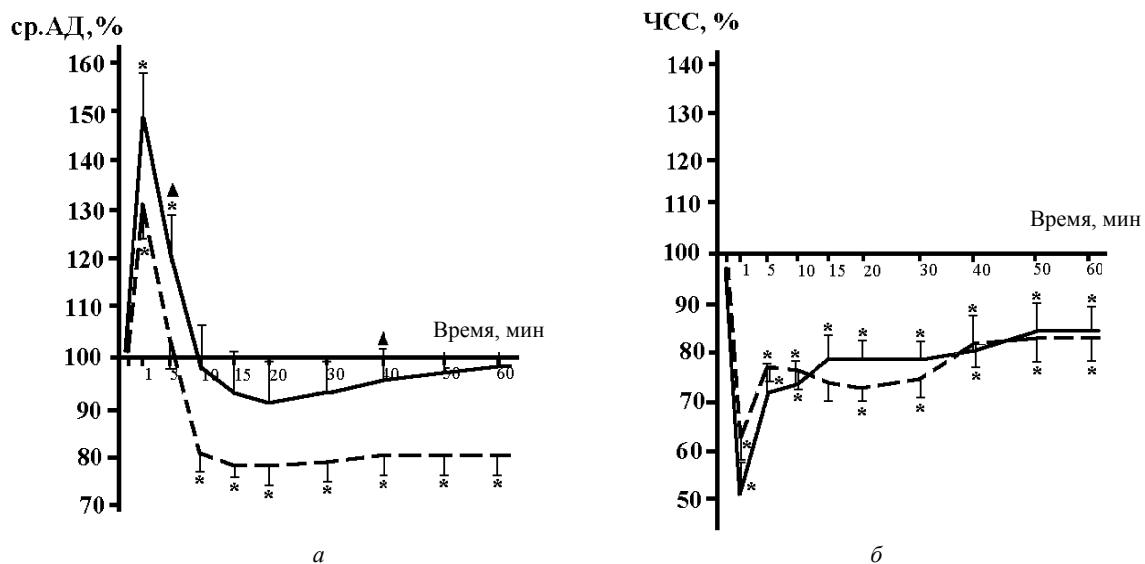


Рис. 5. Изменения ср. АД (а) и ЧСС (б) у гипертензивных самок и самцов крыс при введении адреналина
(усл. обозначения см. на рис. 1)



вуют о том, что в женском организме выше активность компенсаторных механизмов в регуляции ССС. Долговременная гипотензия и пролонгированная более выраженная брадикардия в ответ на резкое увеличение ср. АД адреналином у гипертензивных крыс по сравнению со здоровыми животными отражают нарушение в работе регуляторных механизмов при развитии гипертонии, более значительное у самцов, чем у самок.

Введение пропранолола здоровым животным сопровождалось длительной брадикардией, выраженной в большей степени у большего числа самок по сравнению с самцами (рис. 6, *a*). Так, на протяжении 80 мин после введения пропранолола ЧСС снижалась на 10–21% ($p < 0.05$) у 67% самок и на 12–14% ($p < 0.05$) у 58% самцов. К концу наблюдения (на 80–100 мин) у самок, но не у самцов, отмечалось еще более выраженное урежение пульса (23–25% против 8–12%, $p < 0.05$). Однако к 120 мин эксперимента как у самок, так и у самцов наблюдалось вос-

становление исходного уровня сердебиений. При этом брадикардия сопровождалась компенсаторным увеличением ср. АД у 58% самок ($27 \pm 5\%$, $p < 0.05$) и лишь у 16% самцов ($14 \pm 3\%$, $p < 0.05$). Отметим, что исходные значения ср. АД и ЧСС были примерно одинаковыми между самками и самцами.

У гипертензивных крыс блокада симпатических влияний пропранололом сопровождалась брадикардией, амплитуда которой была несколько снижена по сравнению с нормотензивными крысами. Это снижение было сильнее выражено у гипертензивных самок, чем у самцов (рис. 6, *б*). Однако у гипертензивных животных сохранялась тенденция к повышенной у самок по сравнению с самцами хронотропной чувствительности к пропранололу. У гипертензивных крыс, как и у нормотензивных, брадикардия сопровождалась компенсаторным увеличением ср. АД, более значительным у самок, чем у самцов (35 ± 10 против $12 \pm 3\%$, $p < 0.05$).

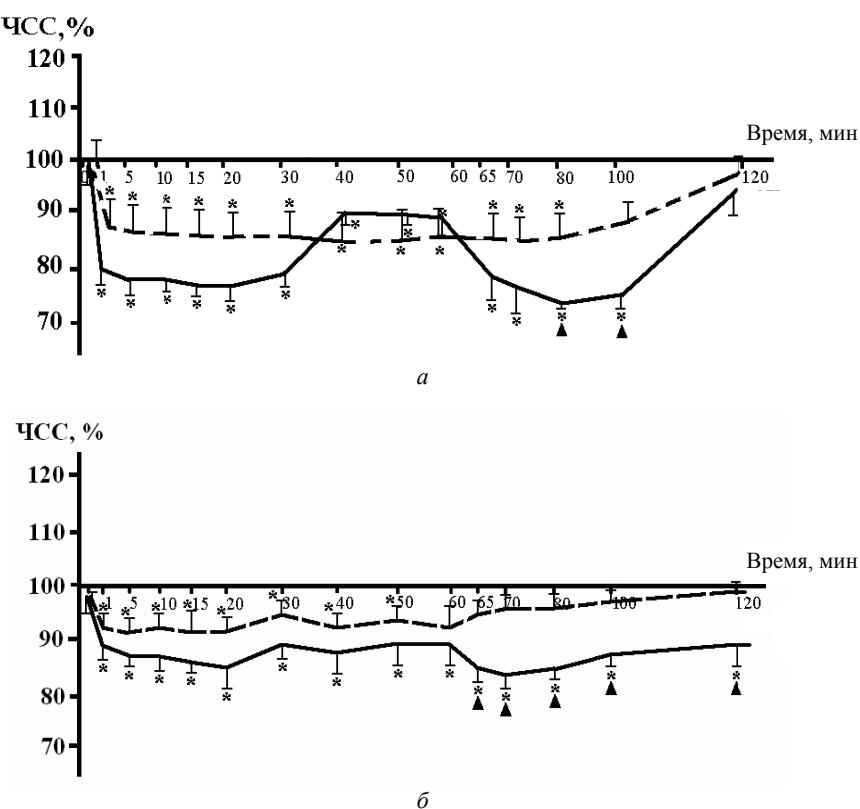


Рис. 6. Изменения ЧСС у нормотензивных (*а*) и гипертензивных (*б*) самок и самцов крыс при введении пропранолола (усл. обозначения см. на рис. 1)



Таким образом, в женском организме по сравнению с мужским усиление и ослабление симпатических влияний вызывает более существенные изменения активности ССС. Эти закономерности выявляются как у здоровых, так и у гипертензивных крыс и проявляются в основных эффектах и (или) в компенсаторных реакциях. Так, у нормотензивных животных введение адреналина сопровождалось примерно одинаковым у самок и самцов увеличением ср. АД, но более значительным у самок компенсаторным урежением пульса. Введение пропранолола здоровым животным вызывало длительную брадикардию, выраженную в большей степени и у большего числа самок по сравнению с самцами. Компенсаторное увеличение ср. АД было также более существенным у самок. Развитие гипертонии сопровождалось усиленiem сосудистой реактивности к адреналину у самок, но не у самцов, на фоне замедления компенсаторных реакций, которые были более выражеными у мужских особей по сравнению с женскими. Хронотропная чувствительность к пропранололу, несколько снижаясь у гипертензивных крыс, оставалась более высокой у самок, чем у самцов. При этом компенсаторное увеличение ср. АД было также более существенным у самок.

Повышенная чувствительность самок по сравнению с самцами к адреналину и пропранололу свидетельствует о более существенной в женском организме роли симпатической системы в регуляции активности ССС как в условиях нормы, так и при развитии гипертонии. Наши выводы согласуются с данными о повышенной кардиальной и сосудистой чувствительности самок к симпатическим влияниям [5], а также о более высоком уровне катехоламинового метabolизма в женском организме по сравнению с мужским [6]. Более значимая роль симпатических влияний в регуляции ССС у самок по сравнению с самцами создает предпосылки для повышенной кардиоваскулярной стресс-устойчивости женского организма по сравнению с мужским. Это предположение базируется на данных о наличии прямой корреляции между активностью симпатической нервной системы и межлинейными различиями в устойчивости ССС к стрессам [7].

Более выраженные у самок по сравнению с самцами симпатические влияния на ССС, наряду с повышенной активностью NO-ergicкой системы [8] обеспечивают преобладание при стрессах кардиальных рефлексов над сосудистыми у женских особей. Повышенная у самок по сравнению с самцами активность холинергической [9] и NO-ergicкой систем способствует более быстрой нормализации кардиоваскулярных показателей после стресса, а также повышению устойчивости женского организма к развитию почечной гипертензии.

Работа выполнена при поддержке CRDF (грант №BP4M06) и Министерства образования и науки РФ в рамках АВЦП «Развитие научного потенциала высшей школы (2009–2010 годы)» на 2009 г. (грант №2.2.2.2/229).

Библиографический список

1. Reckelhoff J.F. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure // Hypertension. 2001. Vol.37. P.1199–1223.
2. Пат. 68280 Российская Федерация, МПК⁷ A61B17/122. Приспособление для моделирования экспериментальной почечной гипертонии/Семячкина-Глушковская О.В., Анищенко Т.Г. № 2007128705 // Изобретения. Полезные модели: Офиц. бюл. 2007. № 33. С.127–130.
3. Anishchenko T., Igosheva N., Yakusheva T. et al. Normalized entropy applied to the analysis of interindividual and gender-related differences in the cardiovascular effects of stress // Eur. J. Appl. Physiol. 2001. Vol.85. P.287–298.
4. Semyachkina-Glushkovskaya O., Anishchenko T. Normalized entropy applied to the study of sex differences in cardiovascular response to atropine and propranolol in normal and stressed rats // Computers in Cardiology. 2001. Vol.28. P.469–472.
5. Song J., Ram J., Furspan.P., Freedman R. Differences in alpha-adrenoreceptor modulation of calcium channels in vascular smooth muscle cell of male and female rats // Pfluger Arch. 1996. Vol.433, №1–2. P.212–214.
6. Vathy I., Sokol J., Etgen A. Gender-related differences exist in cortical (3H)nisoxetine binding and are not affected by prenatal morphine exposure // Neuroscience. 1997. Vol.76. P.331–334.
7. Судаков К.В. Олигопептиды в механизмах устойчивости к эмоциональному стрессу // Патолог. физиология и эксперимент. терапия. 1989. №1. С.3–11.
8. Семячкина-Глушковская О.В., Анищенко Т.Г., Синдякова Т.А. и др. Половые различия в содержании оксида азота в крови у здоровых и гипертензивных крыс в условиях покоя и стресса // Бюл. эксперимент. биол. и мед. 2006. Т.142, №7. С.13–17.
9. Семячкина-Глушковская О.В., Анищенко Т.Г., Бердникова В.А., Найденова О.С. Половые особенности холинергической регуляции сердечно-сосудистой системы у здоровых и гипертензивных крыс // Бюл. эксперимент. биол. и мед. 2008. Т.146, №7. С.33–36.