

УДК 612.822.04

УРОВЕНЬ КОРТИКОСТЕРОНА КРОВИ И ДИНАМИКА КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ У КРЫС ПРИ СТРЕССОРНОЙ НАГРУЗКЕ

^{1,2}Умрюхин П.Е., ^{1,2}Григорчук О.С.¹Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва,

e-mail: o.grigorchuk@nphys.ru;

²НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва, e-mail: o.grigorchuk@nphys.ru

Обнаружено, что крысы с высокой концентрацией кортикостерона в плазме крови, измеренного по окончании трехчасового иммобилизационного стресса, характеризуются меньшим значением систолического кровяного давления, но большей частотой сердечных сокращений и тенденцией к большей величине диастолического давления по сравнению с животными из группы с низким содержанием кортикостерона. Наиболее выраженные отличия по величине систолического давления и частоте сокращений сердца были отмечены в первый час иммобилизационного стресса, в течение последующий двух часов различия между двумя группами крыс стало менее выражено.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, кортикостерон, артериальное давление, ЧСС

BLOOD CORTICOSTERONE CONCENTRATION AND DYNAMIC OF THE BLOOD PRESSURE DURING STRESS IN RATS.

^{1,2}Umriukhin P.E., ^{1,2}Grigorchuk O.S.¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, e-mail: o.grigorchuk@nphys.ru;²P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, e-mail: o.grigorchuk@nphys.ru

It was found that the rats with the high corticosterone concentration in the blood plasma measured after 3 hour immobilization stress were characterized by the lower systolic blood pressure, but the higher heart rate and by a tendency to the higher diastolic blood pressure in comparison with the animals with a low corticosterone concentration. The most significant difference in the systolic blood pressure and the heart rate were found during the first hour of immobilization with the less significant difference in the continuing 2 hours of such stress.

Keywords: emotional stress, corticosterone, arterial blood pressure, heart rate

Известно, что эмоциональный стресс является ведущим фактором, провоцирующим развитие сердечнососудистых заболеваний [5].

Индивидуальная чувствительность к стрессорным нагрузкам существенно различается [9]. Выявлены особенности оксидативно-антиоксидантного статуса тканей головного мозга крыс с разной прогностической устойчивостью к развитию отрицательных последствий стрессорных воздействий [2]. Продемонстрирована специфика действия биологически активных веществ, в том числе цитокинов, на состояние органов-маркеров стресса у животных с различными характеристиками поведения [3]. Кроме этого, показаны особенности вовлечения структур головного мозга в реализацию эффектов эндогенных соединений на системную организацию физиологических функций у предрасположенных и устойчивых к стрессу особей [4]. Животные с различной устойчивостью к стрессу различаются особенностями электрической активности мозга [6]. Известно, что устойчивость организма к стрессорным нагрузкам зависит от индивидуальных различий кортикостерона в плазме крови [8]. Однако механизмы

индивидуальной устойчивости к стрессу остаются во многом неизученными. Обнаружено, что она зависит от определенных генетических факторов и неблагоприятных жизненных обстоятельств в детском и взрослом возрасте [7]. Недостаточно изученными являются параметры изменения показателей гемодинамики в процессе развития стрессовых реакций. Целью исследования стало изучение взаимосвязи между показателями динамики АД и ЧСС и разным уровнем кортикостерона крови крыс при стрессорной нагрузке.

Материалы и методы исследования

В работе были использованы 20 крыс самцов линии Вистар массой 280–320 г. Животных содержали в условиях свободного доступа к пище и воде, эксперименты проводили в соответствии с требованиями приказа № 267 МЗ РФ (19.06.2003 г.), а также с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, протокол №1 от 03.09.2005 г.).

Первый забор крови из хвостовой вены крыс осуществляли с использованием кратковременной эфирной анестезии. Плазму отделяли центрифугированием (3000 об/мин в течение 3 мин.) и хранили при – 80 °С. Через двое суток животных помещали в условия конфликтной ситуации, вызывающей у них стрессорное состояние. Ее моделировали с помощью трехчасовой иммобилизации в тесных пеналах.

В течение этого времени осуществляли постоянный мониторинг АД и ЧСС с помощью неинвазивного метода на установке TSE Non-Invasive BloodPressure Monitoring System «Fully-Automated» (Germany). При этом регистрировали систолическое, диастолическое и среднее $((2(АДд)+АДс)/3)$, где АДд – это диастолическое давление, а АДс – систолическое давление) давление крови, ЧСС с интервалом в 1 час. После стрессорной нагрузки проводили повторный забор крови при декапитации животных. Исследование уровня кортикостерона в плазме крови в контроле и после стресса проводили методом ИФА с использованием тест-системы «IDS Corticosterone EIA» (Великобритания) на ИФА ридере Multiscan EX (Thermo Fisher Scientific Inc., USA) в соответствии с протоколом производителя. Для проверки гипотезы о различии независимых выборок использовали непараметрические методы статистического анализа, U-критерий Манна-Уитни и коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Животные предварительно были разделены на группы с исходно высоким (средняя концентрация гормона в данной группе 190 ± 73 нг/мл) и низким (408 ± 114 нг/мл) уровнем кортикостерона в контрольных не стрессовых условиях. Оказалось, что группы крыс с высоким и низким исходным уровнем кортикостерона достоверно не различались по показателям АД и ЧСС в исходных состояниях. Поэтому для дальнейшего изучения связи показателей работы сердечнососудистой системы с уровнем кортикостерона животные были разделены на две другие группы в зависимости от высокого и низкого уровня кортикостерона после трехчасового иммобилизационного стресса. Первая группа животных (9 крыс) характеризовались высоким уровнем кортикостерона в плазме крови после стресса – 655 ± 48 нг/мл), вторая – низкой концентрацией (11 крыс) – 325 ± 20 нг/мл. Две выделенные нами группы крыс достоверно различались по уровню этого гормона ($p < 0,00001$). Отметим, что хотя, как известно, стрессорная нагрузка вызывает достоверное увеличение уровня кортикостерона в плазме крови у крыс [8], у шести животных был обнаружен противоположный эффект – уменьшение уровня кортикостерона в плазме крови. Средняя концентрация кортикостерона у животных в обычных условиях содержания составила 299 ± 34 нг/мл, а после стрессорной нагрузки средний по всем животным уровень кортикостерона достоверно ($p < 0,05$) возрос до 473 ± 45 нг/мл. Мы не обнаружили корреляции между уровнем этого гормона до и после стресса у отдельных крыс (коэффициент корреляции Спирмена – 0,14).

У группы крыс с высоким уровнем кортикостерона после первого часа иммобили-

зации систолическое давление у оказалось достоверно ($p < 0,005$) ниже ($189,4 \pm 6,0$ мм рт.ст.), чем у особей с низким уровнем кортикостерона ($215,5 \pm 4,3$ мм рт.ст.) (рис. 1). При этом средние значения систолического давления за все три часа стрессорной нагрузки отличались менее достоверно ($p < 0,05$), чем показатели в течение первого часа иммобилизации, они составили $198,3 \pm 3,6$ мм рт.ст. и $211,6 \pm 3,2$ мм рт.ст. соответственно.

Отмечена тенденция к большему значению величины диастолического АД у группы животных с высоким уровнем кортикостерона после стрессорной нагрузки. Величина диастолического давления в течение первого часа иммобилизации составила $108,1 \pm 6,2$ мм рт.ст. у крыс с низким и $118,4 \pm 7,4$ мм рт.ст. у животных с высоким уровнем кортикостерона после иммобилизации (рис. 1). При этом, как и в случае систолического АД, средние значения наиболее различались в течение первого часа иммобилизации, а в последующие два часа стресса отличия между группами стирались.

Величины среднего АД достоверно не различались между группами крыс с высоким и низким уровнем кортикостерона ни в первый час, ни в последующие два часа иммобилизации. В первый час стрессорной нагрузки его средняя величина у группы крыс с низким уровнем кортикостерона составила $143,5 \pm 13,6$ мм рт.ст., а у животных с высоким – $141,0 \pm 18,0$ мм рт.ст. Средняя величина этого показателя за три часа иммобилизации составила $143,3 \pm 14,7$ мм рт.ст. у крыс с низким уровнем кортикостерона и $143,5 \pm 12,6$ мм рт.ст. у животных с высоким уровнем гормона (рис. 1).

У группы крыс с высоким уровнем кортикостерона в плазме крови после стрессорной нагрузки в первый час иммобилизации ЧСС оказалась достоверно выше ($p < 0,05$), по сравнению с животными с низким уровнем кортикостерона. В первый час иммобилизации ЧСС у животных с низким уровнем кортикостерона составила $237,4 \pm 18,3$ ударов в минуту, а у особей с высоким значением гормона – $290 \pm 27,1$ ударов в минуту (рис. 2). Среднее значение ЧСС в течение трех часов иммобилизации у группы крыс с высоким уровнем кортикостерона составило $238,7 \pm 44,6$ ударов в минуту, а у группы с низким уровнем этого гормона $225 \pm 47,6$ ударов в минуту. Таким образом, среднее значение ЧСС за три часа у крыс с высоким уровнем кортикостерона достоверно не отличалось от ЧСС у животных с низкой концентрацией.

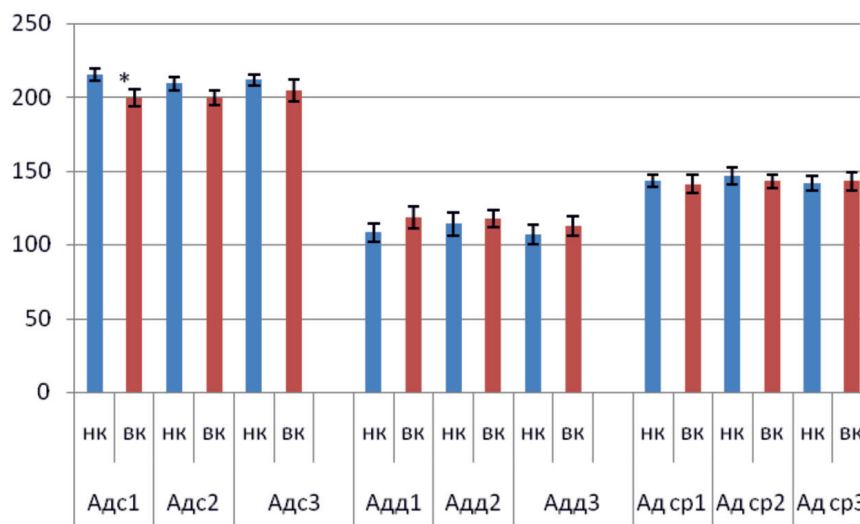


Рис. 1. Систolicеское, диastolicеское и среднее артериальное давление в течение первого, второго и третьего часа иммобилизации у животных с низким (НК) и высоким (ВК) уровнем кортикоостерона в плазме крови. * – $p < 0,005$, где Адс – систolicеское артериальное давление, АДД – диastolicеское артериальное давление, Ад ср – среднее артериальное давление

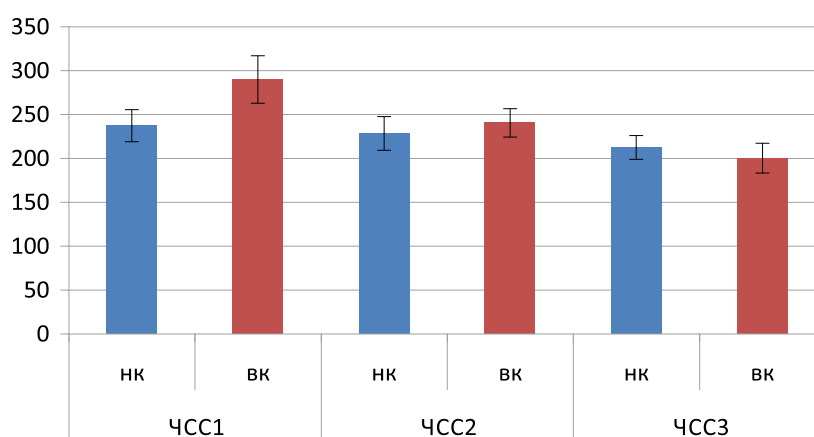


Рис. 2. ЧСС в течение первого, второго и третьего часа иммобилизации у животных с низким (НК) и высоким (ВК) уровнем кортикоостерона в плазме крови. * – $p < 0,05$

Трехчасовая иммобилизация неодинаково влияет на индивидуальные значения уровня кортикоостерона в плазме крови у различных крыс. Средняя его концентрация у животных достоверно повысилась, однако у 30% особей после пребывания в условиях иммобилизации уровень кортикоостерона, наоборот, снизился. Отсутствие корреляции уровня кортикоостерона до и после стрессорной нагрузки можно объяснить выраженными и неучтенными в настоящем исследовании ритмическими колебаниями уровня этого гормона в течение суток. Как известно, в ходе так называемых ультрадианных волнообразных ритмов содержание

кортикоостерона в плазме крови может изменяться в несколько раз, что и вносит основной вклад в результаты при измерении уровня кортикоостерона у животных в обычных нестрессорных условиях [1; 11].

Известно, что глюкокортикоиды, в частности кортикоостерон, усиливают работу сердца, повышая АД. Несмотря на это, группа крыс, которая отличалась высоким уровнем кортикоостерона после стрессорной нагрузки, характеризовалась достоверно более низким уровнем систolicеского АД. Наоборот, ЧСС и диastolicеское давление, как мы и ожидали, оказались выше у группы животных с большой концентрацией

кортикостерона в плазме крови. Различия АД и ЧСС между группами крыс с высоким и низким уровнем кортикостерона оказались наиболее выражены в течение первого часа стрессорной нагрузки, постепенно стираясь к третьему часу иммобилизации. Индивидуальные различия могли стираться в силу достаточной интенсивности и продолжительности трехчасового стресса.

В работе Tilahun A. с соавторами (2009) были изучены взаимосвязи между уровнем кортикостерона в крови у крыс с кровяным давлением, частотой пульса и поведением животных. Авторы не обнаружили взаимосвязь между концентрацией кортикостерона, ЧСС и АД [10]. По-видимому, из-за того, что авторы использовали менее продолжительную стрессорную нагрузку – 15-ти минутное плавание.

Заключение

Таким образом, мы обнаружили, что животные с высоким уровнем кортикостерона после стрессорной нагрузки, отличаются низким уровнем систолического АД и высоким значением ЧСС, по сравнению с животными с низкой концентрацией гормона. Наиболее выраженные различия систолического и среднего давления, а также ЧСС между группами крыс с высоким и низким уровнем кортикостерона после стресса, отмечаются в первый час иммобилизации. В последующие два часа достоверность различий исчезает.

Список литературы

1. Диатроптов М.Е., Кондашевская М.В. Инфрадианная ритмика показателей физиологических и метаболических

процессов у самцов крыс вистар // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, № 3. – С. 410–416.

2. Перцов С.С., Коплик Е.В., Калинин Л.С. Интенсивность окислительных и антиоксидантных процессов в головном мозге крыс с разными параметрами поведения при острой стрессорной нагрузке // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 7. – С. 4–7.

3. Перцов С.С., Коплик Е.В., Калинин Л.С. Сравнительный анализ действия цитокинов на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс с разными поведенческими характеристиками // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, № 9. – С. 244–247.

4. Перцов С.С. Роль супрахиазматического ядра гипоталамуса в реализации эффектов мелатонина на тимус, надпочечники и селезенку крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 4. – С. 364–367.

5. Судаков К.В. Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу. – М., 1998.

6. Умрюхин А.Е. и др. Органы-маркеры стресса и кортикостерон в крови после иммобилизации у поведенчески активных и пассивных крыс на фоне иммунизации конъюгатом глутамата с бычьим сывороточным альбумином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 140, № 12. – С. 604–607.

7. Füchsl A.M., Neumann I.D., Reber S.O. // Endocrinology. – 2014. – Vol. 155, № 1. – P. 117–126.

8. Mora F. et al. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration // Brain Res. – 2012. – Vol. 1476. – P. 71–85.

9. Stiller A.L. et al. Stress resilience and vulnerability: the association with rearing conditions, endocrine function, immunology, and anxious behavior // Psychoneuroendocrinology. – 2011. – 36. – P. 1383–1395.

10. Tilahun A., et al. Investigating association between behavior, corticosterone, heart rate, and blood pressure in rats using surrogate marker evaluation methodology // J Biopharm Stat. – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 133–49.

11. Qian X. et al. Circadian and ultradian rhythms of free glucocorticoid hormone are highly synchronized between the blood, the subcutaneous tissue, and the brain // Endocrinology. – 2012. – Vol. 153, № 9. – P. 4346–4353.