

А.П. Солодков¹,
Л.Е. Беляева², С.С. Лазуко²

¹УО «Витебский
государственный университет
им. П.М. Машерова»,
г. Витебск, Беларусь

²УО «Витебский государственный
медицинский университет»,
г. Витебск, Беларусь

СТРЕСС И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Резюме

Цель работы – изучить, каким образом важнейшие компоненты стресс-реакции могут привести к развитию артериальной гипертензии. На основании литературных данных и данных собственных исследований можно констатировать, что изначально развивающиеся как приспособительные, важнейшие компоненты стресс-реакции при срыве адаптации потенциально несут в себе угрозу повреждения клеток, развития системного воспаления низкой интенсивности, дисфункции эндотелия и создают условия для стойкого повышения артериального давления и ускорения атерогенеза. Полученные знания могут служить теоретической основой для расширения списка «маркеров», использующихся для подтверждения факта системного воспаления низкой интенсивности, и, во-вторых, для разработки новых терапевтических стратегий, позволяющих корригировать стресс-индуцированные расстройства.

Ключевые слова

Стресс, дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия.

В процессе жизнедеятельности животные организмы постоянно сталкиваются с действием экзогенных и эндогенных факторов, что в результате приводит к отклонениям гомеостаза. Многочисленные реакции, развивающиеся в организме в этих условиях, направлены на восстановление постоянства внутренней среды. Значение этих реакций следует рассматривать с диалектических позиций. С одной стороны, важнейшие проявления стресс-реакции обеспечивают выживаемость организма в изменившихся условиях среды. С другой стороны, эти адаптивные механизмы несут в своей сути потенциальную опасность, так как могут способствовать формированию т.н. «болезней адаптации», ярким примером которой является артериальная гипертензия [6].

Цель работы – изучить, каким образом важнейшие компоненты стресс-реакции могут привести к развитию артериальной гипертензии.

Активация немедленно реагирующей при стрессе симпатической нервной системы (СНС) вызывает не только хорошо известные поведенческие, физиологические и биохимические реакции, но и способна инициировать развитие или усугубить течение артериальной гипертензии. Такой сценарий развития событий наиболее вероятен в случае действия на организм человека повторяющихся психотравмирующих ситуаций,

особенно при их суперпозиции на имеющиеся у индивидуума другие причины стойкой гиперактивации симпатической нервной системы, как то: повышения активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС), инсулинорезистентности, гиперчувствительности к поваренной соли, гиперреактивности индивидуума к действию стрессоров, компрессии у него продолговатого мозга, наличия у пациента синдрома обструктивного апноэ во время сна, а также нарушения барорефлекса. В этих условиях стойкая и продолжительная активация симпатической нервной системы обеспечивает формирование «порочного круга»: стрессоры – активация СНС – активация РАС – повышение артериального давления (АД) – увеличение напряжения сдвига, действующего на эндотелиоциты кровеносных сосудов – развитие дисфункции эндотелия, в т.ч. и в результате «окислительного» стресса, во многом обусловленного разрушением высоких концентраций катехоламинов – усугубление артериальной гипертензии – повреждение «органов-мишеней» – развитие системного воспаления низкой интенсивности – ремоделирование сердца и кровеносных сосудов, повышение «жесткости» кровеносных сосудов – прогрессирование артериальной гипертензии – повышение чувствительности организма к действию стрессоров и т.п. Естественно, приведенные здесь рас-

суждения в определенной мере условны, и сценарии развития и прогрессирования артериальной гипертензии могут быть несколько иными, но все же будут иметь общие черты даже у разных индивидуумов. Понимание роли гиперактивации СНС в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии позволило сформулировать новые подходы к ее лечению. В частности, предпринимаются попытки стабилизировать повышенное АД путем денервации почки [11] или посредством модулирующих воздействий в области каротидного гломуса [13].

Важнейшим патогенетическим механизмом стойкого повышения АД является и дисфункция эндотелиоцитов кровеносных сосудов. Установлено, что при различных видах стресса практически всегда развивается дисфункция эндотелиоцитов кровеносных сосудов, характеризующаяся не только различными нарушениями регуляции сосудистого тонуса [2], но и утратой атромбогенных свойств эндотелия, и развитием воспаления в сосудистой стенке. Особое внимание исследователей уделялось изучению эндотелийзависимых механизмов регуляции сосудистого тонуса при стрессе. Наряду с повышением содержания в крови экспериментальных животных стабильных продуктов деградации оксида азота – нитратов/нитритов после стресса, обнаружено нарушение эндотелийзависимого агонистиндуцированного расслабления различных кровеносных сосудов. Причем, такие нарушения могут быть связаны как с нарушением активности эндотелиоцитарной конституциональной NO-синтазы, так и с появлением в сосудистой стенке индуцированной NO-синтазы уже в первые часы после перенесенного стресса [1]. Конституциональная и индуцированная NO-способны «конкурировать» друг с другом за связывание с одним и тем же субстратом [10], что не может не привести к уменьшению образования NO. При недостатке кофактора тетрагидриоптерина может произойти «разобщение» NO-синтазы, в результате чего этот фермент будет образовывать не оксид азота, а супероксид-анион или пероксинитрит, причем последний, взаимодействуя с катехоламинами, концентрация которых в крови при стрессе существенно возрастает, может образовывать «интермедиаты», не обладающие сосудорасширяющим действием [4]. Более того, даже если при стрессе и повышается образование оксида азота индуцированной NO-синтазой, образуется, образно говоря «тот оксид азота, да не тот». Так, этот оксид азота по-иному взаимодействует с растворимой гуанилатциклазой и существенным образом видоизменяет гомеостаз ионизированного кальция в сосудистых гладкомышечных клетках [8], что, в конечном итоге, нарушает процессы расширения кровеносных сосудов, способствует уменьшению нутритивного

кровотока в органах и тканях и создает условия для стойкого повышения артериального давления.

При действии на организм различных стрессоров неизбежно возникают повреждения многих клеток различной степени выраженности. Если рассматривать воспаление как сформировавшуюся в ходе эволюции реакцию, развивающуюся в ответ на повреждение ткани флогогенным агентом, в результате которой наблюдаются местные стадийные изменения микроциркуляции, соединительной ткани и нервной системы, то становится понятным, что и часто повторяющиеся стрессовые ситуации, и артериальная гипертензия имеют одно важное следствие – развивающееся воспаление. Стимулом для запуска такого «стерильного» воспаления будет высвобождение из поврежденных клеток т.н. «молекулярных паттернов, ассоциирующихся с повреждением» и взаимодействие их с рецепторами для патогенов с последующей активацией важнейших ядерных факторов транскрипции, сборкой инфламмосомы и образованием продуктов, участвующих в воспалительной реакции, в том числе и провоспалительных цитокинов [12]. Воспаление как при стрессе, так и при артериальной гипертензии, редко сопровождается видимыми признаками пентады Цельса-Галена, скорее, это воспаление будет маловыраженным. Имеются многочисленные доказательства того, что и при стрессе, и при артериальной гипертензии в крови повышен уровень провоспалительных цитокинов и увеличено содержание С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом [7, 9]. С-реактивный белок, в свою очередь, способен активировать моноциты [5], которые, превращаясь в макрофаги, образуют провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, хемокины, активные формы кислорода и азота, факторы свертывания крови, компоненты комплемента, т.е. продукты, способные привести не только к развитию дисфункции эндотелия, но и к воспалению в сосудистой стенке, а значит, развитию и прогрессированию не только артериальной гипертензии, но и к значительному ускорению атерогенеза. При стрессе значительно изменяется образование провоспалительных цитокинов, в частности, увеличивается – ИЛ-6 и снижается – ИЛ-1 и ФНО- α . В свою очередь, гиперпродукция ИЛ-6 не только усиливает выраженность воспаления из-за его способности стимулировать гепатоциты и увеличивать образование острофазовых белков, но и способствует дисфункции эндотелия с повышением АД.

В качестве еще одного стимула для развития системного воспаления низкой интенсивности при стрессе следует считать активацию СНС, которая неизбежно будет вызывать повышение активности локальной и генерализованных PAC. Известно, что важнейший продукт PAC – ангио-

тензин II – является «сигналом опасности» для иммунной системы и вовлечен не только в механизмы развития артериальной гипертензии, но и в процессы воспаления, в том числе и в сосудистой стенке [3].

Таким образом, изначально развивающиеся как приспособительные, важнейшие компоненты стресс-реакции при срыве адаптации потенциально несут в себе угрозу повреждения клеток, развития системного воспаления низкой интен-

сивности, дисфункции эндотелия и создают условия для стойкого повышения артериального давления и ускорения атерогенеза. Полученные знания могут служить теоретической основой для расширения списка «маркеров», используемых для подтверждения факта системного воспаления низкой интенсивности, и, во-вторых, для разработки новых терапевтических стратегий, позволяющих корригировать стресс-индуцированные расстройства.

Список использованной литературы

1. Провоспалительные цитокины и эндотелийзависимая дилатация при остром стрессе / А.П. Солодков, Н.М. Яцковская, Н.А. Крайнова, И.Н. Нечаев, Е.Н. Князев, Д.Г. Максименко // *Фундаментальные и прикладные проблемы стресса. Материалы II международной научно-практической конференции.* - Витебск. - 2013. С. 83-87
2. Солодков А.П. Участие АТФ-чувствительных калиевых каналов ауторегуляции коронарного кровотока при ограничении двигательной активности крыс / А.П. Солодков, С.С. Лазуко // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* - 2005. - Т. 91, № 10. - С.1149-1161.
3. Шебеко В.И. Ангиотензин и «сигналы опасности» для иммунной системы / В.И. Шебеко, Ю.Я. Родионов // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* - 2007. - №2. - С. 76-83.
4. *Altered vascular function after adenovirus-mediated overexpression of endothelial nitric oxide synthase / Ooboshi H. // Am. J. Physiol.* - 1997. - Vol. 273. - P. H265-H270.
5. *Ballou S.P. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein / S.P. Ballou, G. Lozanski // Cytokine.* - 1992. - Vol. 4. - P. 361-368.
6. *Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system / G.P. Chrousos // Nat. Rev. Endocrinol.* - 2009. - Vol. 5. - P. 374-381.
7. *Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures / G. Schillaci [et al.] // J. Hypertens.* - 2003. - Vol. 21. - P. 1841-1846.
8. *Inducible nitric oxide synthesis colocalized with sign of lipid oxidation/peroxidation in human atherosclerotic plaques / Cromheeke K.M. [et al.] // Cardiovas Res.* - 1999. - Vol. 43. - P. 744-754.
9. *Johnson T.V. Systematic review of the evidence of a relationship between chronic psychosocial stress and C-reactive protein / T.V. Johnson, A. Abasi V.A. Master // Mol. Diagn. Ther.* - 2013. - Apr 25.
10. *Mechanisms of inducible nitric oxide synthase-mediated vascular dysfunction / Gunneth C.A. [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2005. - Vol. 25. - P.1617-1622.
11. *Systemic and renal-specific sympathoinhibition in obesity hypertension / T.E. Lohmeier [et al.] // Hypertension.* - 2012. - Vol. 59. - P. 331-338.
12. *Tabas I. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities // Science.* - 2013. - Vol. 339. - P. 166-172.
13. *The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases / J.F. Paton [et al.] // Hypertension.* - 2013. - Vol. 61. - P. 5-13.

STRESS AND HYPERTENSION

A.P. Solodkov, L.E. Belyaeva, S.S. Lazuko

Summary

The aim of this research was to study the way the critical components of the stress response can lead to the development of hypertension. Considering the literature data and taking into account our own investigation the possible scenario of the events can be stated which originally develops as a component of the adaptive stress response. In the subsequent failure of adaptation it potentially carries the risk of damage to the cells, the development of systemic low-level inflammation, endothelial dysfunction which creates the conditions for persistent increased blood pressure and accelerated atherogenesis. The knowledge that has been gained can be used both as a theoretical basis for extending the list of «markers»- used to confirm the low intensity of systemic inflammation, and for the development of new therapeutic strategies to correct the stress-induced disorders.

Keywords: stress, endothelial dysfunction, hypertension.