АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора биологических наук

РОЛЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ В КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К СТРЕССАМ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

03.00.13 - физиология

На правах рукописи

Игошева Наталия Борисовна

Астрахань 2009

Работа выполнена на кафедре физиологии человека и животных

Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского"

Научный консультант: доктор биологических наук, профессор

Анищенко Татьяна Григорьевна

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук, профессор Мурашев Аркадий Николаевич

доктор медицинских наук, профессор Клочков Виктор Александрович

доктор биологических наук, доцент

Горст Нина Александровна

Ведущая организация - Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Саратовский государственный медицинский университет" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита состоится " 26 " марта\_2009 г. в 10-00 часов на заседании диссертационного совета ДМ 212.009.01 при Астраханском государственном университете по адресу: 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна,1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке АГУ.

Автореферат разослан " " 2009 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,

доктор биологических наук Ю.В. Нестеров

## Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Нарастающее загрязнение окружающей среды, индустриализация и ухудшение здоровья человека относятся к числу наиболее актуальных проблем физиологии (Агаджанян, 2000; Казначеев и др. 2002; Казначеев, 2007). Наряду с ухудшением экологической обстановки отмечается значительный рост стрессогенности современной жизни. Нарастающая урбанизация, информационные перегрузки, дефицит времени, являясь неотъемлемыми атрибутами современного общества, способствуют развитию эмоциональных стрессорных состояний (Федоров, 1997; Казначеев, **Непомнящих,** 2000; Судаков, 2004). Мобилизация важнейших систем организма при этом призвана обеспечить поддержание его гомеостаза и адаптацию к воздействующим факторам. Однако, постоянно действующие многочисленные стрессорные ситуации часто приводят к срыву адаптационных механизмов организма и появлению группы патологических процессов, объединяемых термином "болезни цивилизации" (Зикмунд, 1987). Стрессогенные нарушения функций сердечно-сосудистой системы (ССС) являются одной из ведуших причин смертности в современном обществе (Чазов, 2000; Оганов, 2002; Rozansky et al., 2005), причем, как свидетельствуют данные медицинской статистики, мужчины по сравнению с женщинами, обладают повышенной склонностью к сердечно-сосудистым заболеваниям (Оганов, 2000, 2002; European Society of Hypertension, 2003). Вследствие этого в цивилизованных странах отмечается резкое увеличение разницы в продолжительности жизни мужчин и женщин, что представляет важную социальную и медицинскую проблему.

Нарушения адаптивных возможностей ССС в условиях нарастающей стрессогенности современной жизни, выраженные в большей степени среди мужчин, диктуют необходимость проведения сравнительного исследования механизмов, обеспечивающих половые различия в чувствительности ССС к стрессорным воздействиям. Есть основания полагать, что половые различия в адаптивных возможностях системы кровообращения могут быть обусловлены половой спецификой кардиоваскулярной стресс-реактивности (Анищенко и др., 2000; Glynn, Christenfeld, Gerin, 1999; Azar, Sharp, Lawson, 2005). Однако, механизмы этих различий изучены крайне недостаточно. Между тем, исследования, выполненные на особях мужского пола выявили положительные корреляции между чувствительностью ССС к стрессам и индивидуальными особенностями вегетативных (Горбунова, 2000) и центральных механизмов регуляции ССС (Ульянинский, 1994; Федоров, 1997; Судаков, 2005), а также типом психоэмоциональной реактивности (Харитонова и др., 2000; Остроумова и др,. 2002; Lee, Watanuki, 2007). Показано, что половые гормоны могут быть важной детерминантой различной у мужчин и женщин предрасположенности к заболеваниям ССС (Мамбетова и др., 2000; Dubey, Jackson, 2001). Однако, в литературе нет единой точки зрения о модулирующем влиянии половых гормонов на кардиоваскулярную чувствительность к стрессам. Наряду с генетическими факторами, ключевую роль в формировании адаптационных возможностей организма играют и факторы внешней среды. Стрессы, воздействующие на организм в критические периоды индивидуального развития, оказывают долговременные и зависимые от пола влияния на нейроэндокринную стресс-реактивность у взрослого потомства (Резников и др., 2004; Weinstock, 2001; McMillen, Robinson, 2005). Вместе с тем вопрос о том, в какой степени пренатальный стресс (ПС) может "программировать" реактивность ССС у взрослых особей, остается неизученным.

Таким образом, следует признать, что несмотря на проводимые экспериментальные и клинические исследования половых различий в кардиоваскулярной стресс-реактивности и стресс-устойчивости, многие аспекты этой проблемы оцениваются неоднозначно: требуют уточнения вопросы взаимоотношения средовых и физиологических факторов, в числе последних - гормональных и психо-вегетативной механизмов.

Цель и задачи исследования: Цель настоящей работы - изучить половые особенности процессов стресса и адаптации ССС человека и животных к разнообразным стрессорным воздействиям, провести анализ факторов, детерминирующих половые различия в кардиоваскулярной стресс-реактивности и стресс-устойчивости.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

Изучить закономерности функционального реагирования ССС юношей и девушек на стрессы разной модальности с использованием физиологических и математических подходов.

Оценить у юношей и девушек роль психоэмоциональных факторов в реализации кардиоваскулярных реакций и их вегетативной регуляции при учебных стрессорных ситуациях.

Исследовать половые особенности вегетативных механизмов регуляции ССС в условиях покоя и стресса, изучив кардиоваскулярные показатели у самок и самцов крыс в условиях фармакологической блокады адренергических и холинергических влияний на ССС.

Оценить с учетом полового фактора характер патогенетической взаимосвязи между стресс-реактивностью и стресс-устойчивостью ССС, изучив половые особенности кардиоваскулярной чувствительности и устойчивости к стресс-индуцированным повреждениям миокарда у крыс.

Определить роль половых гормонов в обеспечении половых различий в функционировании ССС в условиях покоя и стресса, изучив кардиоваскулярные показатели у интактных, гонадэктомированных животных обоего пола, а также у неонатально андрогенизированных самок крыс.

Исследовать долговременные эффекты пренатального стресса на кардиоваскулярную стресс-реактивность у взрослого потомства крыс обоего пола.

Научная новизна. В исследованиях на людях и крысах впервые проведено систематическое изучение половых особенностей чувствительности ССС к разнообразным по силе и продолжительности стрессорам. Полученные данные свидетельствуют о более благоприятной стрессорной динамике кардиоваскулярных реакций у женских особей по сравнению с мужскими. В исследованиях на людях впервые показано, что у женщин уровень личностной тревожности и характер переживаемых при стрессе эмоций, играют роль модулятора кардиоваскулярной стресс-реактивности.

В исследования на крысах впервые установлены более выраженные в женском организме симпато-парасимпатические влияния на сердечный ритм, что может обеспечивать более точные и адекватные реакции ССС на стрессорные воздействия. Получены оригинальные данные о возможности моделирования на животных половых различий в устойчивости ССС к стрессорным повреждениям. Впервые выявлены половые различия в регуляции метаболизма биогенных аминов при стрессе: у самцов уровни эндогенного блокатора моноаминоксидазы Б - изатина - в крови и тканях сердца и мозга были значительно выше, чем у самок. Эти данные, наряду с обнаруженными в экспериментах in vitro цитотоксическими эффектами изатина, позволяют предположить, что пониженная устойчивость мужских особей к кардио - и цереброваскулярным повреждениям стрессорного генеза может, в определенной степени, обеспечиваться более высокими в мужском организме стрессорными уровнями изатина.

Впервые проведены систематические исследования роли половых гормонов в реализации половых различий в кардиоваскулярной активности в покое и при стрессе. В экспериментах на гонадэктомированных крысах обоего пола выявлены модулирующие влияния половых гормонов на ССС, которые в значительной степени опосредуются через холинергический уровень регуляции. Новыми являются данные о влиянии половых гормонов в период половой дифференцировки мозга на формирование половых особенностей кардиоваскулярной стресс-реактивности. Впервые показано, что стресс в раннем онтогенезе приводит к значительным и необратимым изменениям в чувствительности ССС к стрессам у взрослых потомков и оказывает модифицирующие влияния на половые особенности кардиоваскулярной стресс реактивности.

Научно-практическая значимость работы. Проведенные исследования свидетельствуют о значительных половых различиях в адаптации ССС к средовым стрессорам разной модальности и продолжительности. Половые различия в кардиоваскулярной стресс-реактивности проявляются в экспериментах на животных и людях и обеспечиваются половыми особенностями вегетативных механизмов регуляции, а также разной у мужских и женских особей ролью психоэмоциональных факторов в реализации реакций ССС и их вегетативной регуляции при стрессе. Обнаруженные факты представляют несомненную важность для понимания механизмов, детерминирующих половые различия в чувствительности ССС к стрессам и устойчивости к заболеваниям стрессорного генеза. Полученные данные о значительных половых различиях в чувствительности к фармакологическим кардиотропным препаратам - адрено - и холиноблокаторам, служат основанием для рекомендации дифференцированного подхода к женскому и мужскому организму при испытании лекарственных средств и проведении лечебных мероприятий. Установлено, что женские и мужские половые гормоны оказывают кардиопротективный эффекты в покое и при стрессе, а их дефицит приводит к ухудшению адаптационных возможностей ССС у особей обоего пола. Эти данные могут представлять практический интерес при профилактике и лечении возрастных кардиоваскулярных нарушений посредством гормональной заместительной терапии. Изучение состояния ССС и нейроэндокринной функции взрослых животных, матери которых были подвергнуты во время беременности стрессу, представляет несомненную важность для практической медицины. Исследование этой проблемы актуально для обоснования параметров здорового образа жизни беременных женщин, а также поиска путей ранней диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Апробация работы. Материалы исследования были доложены и обсуждены на отечественных и международных научных конференциях: Всероссийской научной конференции, посвященной 150-летию И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 1999), Международном симпозиуме, посвященному Е.В. Науменко (Новосибирск, 1999), Всероссийской конференции "Нелинейные Дни в Саратове для молодых-2000" (Саратов, 2000), 5 Всероссийской конференции "Нейроэндокринология-2000" (Санкт-Петербург, 2000), 10th European Meeting on Hypertension (Goteborg, 2000), 3rd International Congress on Stress (Dublin 2000), 11th European Meeting on Hypertension (Milan 2001), II Российской конференции "Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины" (Москва, 2001), 5th International Congress of Neuroendocrinology (Bristol, 2002), 4th World Congress on Stress (Edinburgh, 2002), Международной конференции “Индивидуальные различия в поведении и физиологии” (Eriche, 2003), 13th European Meeting on Hypertension (Milan, 2003), 2nd International conference on "Developmental origins of adult diseases" (Brighton, 2003), 5th International Сongress on Stress (London, 2004), 3rd International conference on "Developmental origins of adult diseases" (Toronto, 2005), Meeting of The Physiological Society & FEPS (Bristol, 2005).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 50 научных работ, в том числе в рекомендованных ВАК РФ - 13.

Декларация личного участия автора. Экспериментальные исследования выполнялись автором лично, либо при его непосредственном участии в коллективных работах (Проект Минобразования России-РД 02-1.4 261 и Программа "Фундаментальные исследования и высшее образование"). В совместных публикациях вклад автора составил 50-100%.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 297 страницах текста, содержит введение, 6 глав, заключение, выводы и библиографический список, включающий 133 отечественных и 336 иностранных источника. Работа иллюстрирована 65 рисунками и 19 таблицами.

Основные положения, выносимые на защиту.

Благоприятная стрессорная динамика кардиоваскулярных реакций в сочетании с высокой скоростью восстановительных процессов обуславливают более эффективную в женском организме адаптацию ССС к психоэмоциональным стрессам.

Половые различия в кардиоваскулярной стресс-реактивности у человека обеспечиваются разной у мужчин и женщин ролью психоэмоциональных факторов в реализации стрессорных реакций. У женщин изменения показателей гемодинамики и вегетативного гомеостаза при стрессах имеют более дифференцированный характер, и в большей степени зависят от психоэмоционального статуса и знака переживаемых эмоций.

Половые различия в чувствительности ССС к стрессорным воздействиям у крыс опосредуются через вегетативные механизмы регуляции, за счет более выраженных в женском организме модулирующих влияний симпатической и парасимпатической систем на сердечный ритм в покое и при стрессе.

Половые гормоны играют принципиальную роль в обеспечении половых особенностей кардиоваскулярной стресс-реактивности. В раннем онтогенезе у крыс половые гормоны оказывают программирующие влияния на процессы половой дифференцировки мозга, детерминируя "мужской" или "женский" тип стресс-реактивности ССС. У взрослых животных модулирующие влияния эстрогенов и андрогенов осуществляются через вегетативный уровень регуляции и направлены на ограничение кардиоваскулярной активности в условиях покоя и стресса.

Стресс, действующий в раннем онтогенезе, оказывает долговременные и зависимые от пола влияния на кардиоваскулярную стресс-реактивность, вызывает морфофункциональные изменения в нейропептидергических механизмах регуляции ССС.

## Материалы и методы исследования

В исследованиях на людях приняли участие 391 студент Саратовского госуниверситета (204 девушки и 187 юношей) в возрасте 17-23 лет. В качестве стрессорных воздействий, близких к средовым ситуациям и адекватных социо-биологическим особенностям человека использовали несколько моделей: шумовое воздействие, сочетание шума с умственным напряжением, решение задач в условиях дефицита времени, а также сдача экзамена. Для выяснения роли эмоционального состояния в реализации ССС реакций на стресс, исследовали показатели гемодинамики и вегетативного гомеостаза у студентов обоего пола во время сдачи экзамена. В зависимости от знака переживаемых эмоций все участники были разделены на следующие группы: 1 - студенты, неудовлетворенные полученной оценкой; 2 - студенты, удовлетворенные результатами экзамена. Для учета личностных психологических особенностей студентов использовался опросник Дж. Тейлор, адаптированный Н.Г. Норакидзе (Норакидзе, 1975). На основании результатов тестирования были сформированы группы: девушки и юноши с высоким, средним и низким уровнем личностной тревожности.

Измерение систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) осуществлялось по методу Короткова. Регистрировался ЭКГ - сигнал во II стандартном отведении и последовательность кардиоинтервалов (R-R интервалов) с помощью цифрового кардиографа VDC-804 (Волжские передовые технологии, Россия). Для оценки состояния вегетативной нервной системы (ВНС) использовали методы математического анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) (Баевский и др., 1996). Вычислялись следующие показатели ВРС: стандартное отклонение R-R интервалов (СО), вариационный размах (ΔХ), амплитуда моды (АМо), автокорреляционная функция (АКФ), мощность высокочастотных (ВЧ) и низкочастотных (НЧ) колебаний длительности R-R интервалов (программа "Кардионет", Волжские передовые технологии, Россия).

В исследованиях на животных использовали половозрелых самок и самцов беспородных крыс (n=320) и крыс линии Sprague-Dawley (n=100). Эксперименты выполнялись в соответствии с принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. В качестве эмоционального стресса (ЭС) использовали ограничение движения животных в плексиглазовом пенале в течение 30 минут. Воздействие эмоционально-болевого стресса (ЭБС) моделировали с использованием жесткой иммобилизации животных продолжительностью 60 мин. Комбинированное воздействие иммобилизации и прерывистого звука силой 100 дБ в течение 120 минут (Романова, 1989) применяли для изучения влияния тяжелого стресса. В качестве модели пренатального стресса использовали сочетанное воздействие иммобилизации беременных самок, интенсивного освещения и повышенной температуры (Ward et al., 1984).

Для исследования половых особенностей вегетативных механизмов регуляции ССС анализировали кардиоваскулярные эффекты атропина сульфата (0,2мг/100г веса) и пропранолола (0,1 мг/100г веса) в покое и при иммобилизационном стрессе. Исследования роли половых гормонов в обеспечении половых различий в кардиоваскулярной стресс-реактивности проводились на гонадэктомированных самках и самцах, а также на неонатально андрогенизированных самках крыс. Оперативное удаление половых желез выполняли под нембуталовым наркозом (45 мг/кг) по методу Я.Д. Киршенблата (1969). Маскулинизация мозга проводилась путем подкожного введения тестостерона пропионата (1мг) новорожденным самкам крыс в область головного мозга.

Для регистрации сигналов артериального давления (АД) и введения фармакологических препаратов крысам имплантировали катетеры в бедренную артерию и вену (Мурашев, Медведев, Давыдова 1992). Непрерывная регистрация параметров гемодинамики осуществлялась с помощью датчика (Coulbourn Instruments, СШA) и измерительного комплекса PowerLab/400 ML401 (ADInstruments, Австралия). Запись суточных показателей ССС и двигательной активности производили с помощью имплантированных в брюшную аорту крыс радиотелеметрических датчиков (Data Science International, США) и измерительного комплекса (Dataquest IV, США). При тестировании чувствительности сердечного компонента барорефлекса (Kent et al., 1972) регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и среднее АД (ср. АД) при внутривенном болюсном введении фенилэфрина (1, 2, 4 мкг/кг) и нитропруссида (5, 10,20 мкг/кг). Исследования сосудистой функции на артериях брыжейки проводили с использованием миографа (Danish Myotechnology, Дания), согласно протоколу (Mulvany, Halpern, 1977). Регистрировали степень напряжения сосудистой стенки при действии норадреналина (10-6-10-8 М), фенилэфрина (10-5-10-9 М), нейропептида У (10-6-10-9 М), добутамина (10-5-10-9 М), ацетилхолина (10-5-10-9 М) и оксида азота (10-4-10-7М).

В экспериментах с использованием тяжелого стресса степень повреждения миокарда оценивали с помощью гистологических и гистохимических методов. Гормональную чувствительность определяли по степени увеличения концентрации кортикостерона в плазме крови радиоиммунным методом (IDS, Великобритания). При исследовании метаболизма биогенных аминов измеряли содержание изатина в крови и тканях крыс методом обращенно-фазовой жидкостной хроматографии высокого разрешения. В экспериментах in vitro тестировали цитотоксические эффекты изатина на модели культуры человеческих дофаминергических нейронов SH-SY5Y. Жизнеспособность клеток оценивали по стандартному МТТ тесту. Апоптоз клеток определяли методом проточной цитометрии на лазерном анализаторе FACScan Cytometer (Becton. Dickinson, США).

Выделение РНК и синтез кДНК выполняли согласно протоколу производителей (Promega, Великобритания). Количественное определение экспрессии гена, кодирующего рецептор нейропептида У 1 Типа (НПУ У1), проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов TaqMan и прибора ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems, Великобритания).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 5.0, а также Graphpad Prism 2.01. Различия считались достоверными при Р<0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

## 1. Реакции сердечно-сосудистой системы юношей и девушек на стрессорные воздействия в зависимости от вида стресса и психоэмоционального состояния испытуемых

В исследованиях на людях изучали влияние стрессов на ССС с использованием разнообразных стрессорных воздействий, близких к средовым ситуациям и адекватных социо-биологическим особенностям человека. Проведенные исследования позволили выявить несколько закономерностей. Показано, что у юношей и девушек реактивность ССС в значительной степени зависела от вида стрессорного воздействия. Так, шумовой стресс, не влияя на ЧСС, сопровождался нестабильными и кратковременными изменениями АД. Достоверное увеличение ЧСС и АД наблюдалось при более сильных воздействиях - умственном напряжении (девушки: ЧСС - 130%, САД - 112%, юноши: ЧСС - 123%, САД - 114%); умственном напряжении в сочетании с шумом (девушки: ЧСС - 120%, САД - 113%; юноши: ЧСС - 127%, САД - 116%); во время экзамена (девушки: ЧСС - 129%, САД - 111%; юноши: ЧСС - 133%, САД - 113%). Отметим, что амплитуда увеличения ЧСС и АД была практически одинаковой при умственных стрессах, однако длительность этих изменений увеличивалась по мере нарастания эмоционального напряжения. Наиболее продолжительные кардиоваскулярные реакции наблюдались у юношей и девушек в ситуации экзаменационного стресса.

Результаты опытов выявили достоверное влияние пола испытуемых на активность ССС в покое и при стрессах. При этом половые различия в базальных значениях ЧСС носили факультативный характер и отличались ограниченной воспроизводимостью между экспериментами (табл.1). Противоречивые данные относительно половых различий в базальных и стрессорных значениях ЧСС встречаются и в литературе (Steptoe, Lundwall, Cropley, 2000; Carrillo et al., 2001; Kelly et al., 2004). В качестве причин несовпадения результатов рассматривают использование разных по силе и модальности стрессоров (Matthews et al., 1991; Morris-Prather et al., 1996), а также влияние фазы полового цикла (Tanaka et al., 2003; Sato, Miyake, 2004;) на вегетативные механизмы регуляции ССС у женщин.

Таблица 1. Базальные показателей гемодинамики у юношей и девушек при различных стрессорных воздействиях

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Испытуемые | Шумовоевоздействие | Умственныйстресс | Умственныйстресс +шум | Экзамен |
| ЧСС уд/мин | юношидевушки | 66,2 ±5,2▲75,1 ± 6,4 | 74,2± 9,278,0±8,3 | 74,2±10,780,1 ±9,6 | 77,2 ±8,172,7 ±9,3 |
| САДмм рт. ст.  | юношидевушки | 116,4±11,7▲103,5 ± 10,1 | 106,7±8,4105,3 ±17,1 | 119,1±11,1▲102,2 ±9,8 | 123,1± 8,5121,3±7.0 |
| ДАДмм рт. ст.  | юношидевушки | 77,0± 9,4▲69,3±7,0 | 71,2 ±7,571,0 ±7,3 | 73,5 ± 6,6▲68,5 ±7,7 | 84,3± 6,981,0±6,4 |

▲ - P<0,05 относительно девушек

В наших исследованиях половые различия в базальных и стрессорных значениях АД были более устойчивыми и проявлялись практически во всех сериях опытов. В проведенных экспериментах, как и в работах других авторов (Lawler et al., 1995; Rose et al., 2004: Loft et al., 2007), у юношей отмечались повышенные абсолютные базальные и стрессорные уровни АД. Эти различия связывают с более высоким уровнем катехоламинов (Сhristou et al., 2005) и базальной активности периферических симпатических нервов (Hogarth et al., 2007) у мужских особей. Необходимо отметить, что у девушек, несмотря на повышенные в ряде опытов значения ЧСС, уровни АД никогда не превышали таковые у юношей в покое и при стрессе. Подобные закономерности соответствуют результатам других авторов (Демидов, 1990; Sgoifo et al., 2003) и могут обеспечиваться более активным включением в женском организме периферического звена регуляции АД (Демидов, 1990; Girdler et al., 1990). Известно, что важной детерминантой индивидуальной кардиоваскулярной чувствительности к стрессам является психоэмоциональная реактивность, которая в значительной степени зависит от текущего эмоционального состояния и личностных психологических характеристик субъекта (Макаренко, Лизогуб, Лукьяненко, 2003; Жарков, Соловьев, 2008; Sgoifo et al., 2005). В связи с данным обстоятельством исследовали кардиоваскулярные реакции на учебные стрессорные ситуации у юношей и девушек с учетом знака эмоционального состояния, формирующегося как результат соответствия или несоответствия реального и предполагаемого результата сдачи экзамена (Анохин, 1980).

Проведенный анализ реакций ССС и вегетативного гомеостаза у студентов во время экзаменационного стресса выявил достоверное влияние переживаемого эмоционального состояния на кардиоваскулярную реактивность у девушек (P<0,05), но не у юношей. Так, на протяжении всего экзамена у девушек, удовлетворенных полученной оценкой (группа 2), наблюдалось более значительное увеличение ЧСС (149 против 123%, P<0,05) (рис.1) и САД (137 против 100%, P<0,05), по сравнению с девушками группы 1, неудовлетворенных результатами экзамена. При этом преобладание симпатических влияний в регуляции сердечного ритма наблюдалось у большинства девушек группы 2 (88%) и лишь 50% девушек группы 1. После окончания экзамена у девушек группы 2 также отмечалась более выраженная, по сравнению с девушками группы 1, симпатизация сердечного ритма. У юношей знак переживаемого эмоционального состояния не оказывал достоверного влияния на изменения показателей гемодинамики и вегетативного гомеостаза во время экзаменационного стресса.

**Б**

**А**

ЧСС, %

0

100

110

120

130

140

150

исход

1

2

3

 \*

 \*

\*

 \*

\*

периоды экзамена

\*

\*

▲

▲

▲

ЧСС, %

0

100

110

120

130

140

150

160

170

исход

1

2

3

\*

\*

\*

 \*

\*

\*

периоды экзамена

•

•

•

Рис.1. Изменения ЧСС у юношей и девушек, неудовлетворенных (А) и удовлетворенных (Б) результатами экзамена: - \* P<0,05 относительно исходных значений; - ▲P<0,05 относительно юношей данной группы; • - P<0,05 относительно девушек, неудовлетворенных результатами экзамена\_ \_ \_ юноши; \_\_\_\_\_\_\_\_ девушки.

Следовательно, знак эмоционального состояния при психоэмоциональном стрессе играет роль модулятора кардиоваскулярной стресс-реактивности только у девушек. Поскольку у девушек амплитуда стрессорных реакций зависит от текущего эмоционального состояния, а у юношей кардиоваскулярная стресс-реактивность является относительно постоянной характеристикой, то вполне очевидно, что наличие или отсутствие половых различий в стресс-реактивности ССС будет определяться характером переживаемых девушками эмоций в конкретной стрессорной ситуации. Важно отметить, что у девушек, независимо от знака эмоционального состояния, отмечалась более благоприятная стрессорная динамика кардиоваскулярных реакций. Действительно, у девушек группы 1 экзаменационный стресс вызывал менее выраженные и продолжительные изменения ЧСС и САД, чем у юношей данной группы. У испытуемых группы 2, несмотря на более выраженную у девушек стресс-индуцированную тахикардию, интенсивность гипертензивных реакций и абсолютные значения АД не превышали таковые у юношей.

Для выяснения роли личностных психологических особенностей в обеспечении половых различий в кардиоваскулярной стресс-реактивности, анализировали изменения ССС при экзаменационном стрессе у студентов обоего пола в зависимости от уровня их личностной тревожности. Показано, что у девушек, по сравнению с юношами, уровень личностной тревожности оказывал более выраженное влияние на кардиоваскулярную стресс-реактивность. Так, наиболее чувствительными к воздействию эмоционального стресса, вызванного сдачей экзамена, оказались девушки с высоким уровнем личностной тревожности (ВУЛТ). У этих девушек во время наиболее эмоционально напряженных этапов экзамена отмечались самые высокие абсолютные значения ЧСС (рис.2A), а также более значительное, по сравнению с другими девушками, увеличение САД (рис.2Б) и вариабельности сердечного ритма (рис.3А).

ЧСС, уд/мин

САД,%

**А**

**Б**

период экзамена

период экзамена

 100

 120

140

 100

•

•

•

•

0

60

70

80

90

0

1

2

3

4

▲•

▲

•▲

80

1

2

3

4

•▲

0

Рис.2. Изменения ЧСС (А) и САД (Б) при экзаменационном стрессе у девушек с высоким уровнем личностной тревожности (ВУЛТ ), средним уровнем личностной тревожности (СУЛТ) и низким уровнем личностной тревожности (НУЛТ). По оси Х: 0 - два месяца перед экзаменом; 1 - перед взятием экзаменационного билета; 2 - во время ознакомления с билетом; 3 - сразу после сдачи экзамена; 4 - 1 ч после окончания экзамена. • - Р<0,05 относительно НУЛТ группы: ▲ - Р<0,05 относительно СУЛТ группы

У девушек с ВУЛТ, в отличие от девушек других групп, также наблюдалось более значительное усиление симпатических влияний в регуляции ритма сердца и продолжительное подавление парасимпатического тонуса, о чем свидетельствовали увеличение коэффициента корреляции АКФ R-R интервалов (рис.3Б) и уменьшение мощности спектра R-R интервалов в ВЧ диапазоне.

Наименее выраженные изменения параметров гемодинамики при экзаменационном стрессе наблюдались у девушек с низким уровнем личностной тревожности (НУЛТ). Во время экзамена у этих девушек не отмечалось достоверных изменений АД (рис.2Б), а увеличение ЧСС было менее значительным и продолжительным, чем у девушек с ВУЛТ (рис.2А). При этом, у девушек с НУЛТ сдача экзамена не вызывала изменений показателей вегетативной регуляции сердечного ритма.

**Б**

период экзамена

период экзамена

100

**А**

•

0

60

80

100

120

140

160

1

2

3

4

СО,%

•

▲

▲

•

•

0

80

90

110

120

1

2

3

4

1к, %

▲

▲

70 5 10 20 40 60 70 80 100

0

Рис.3. Изменения стандартного отклонения (А) и коэффициента корреляции АКФ R-R интервалов (Б) при экзаменационном стрессе у девушек в зависимости от уровня личностной тревожности (условные обозначения см. рис.2)

У юношей уровень личностной тревожности оказывал модулирующее влияние только на стрессорные изменения ЧСС и ВСР. Так, у юношей с ВУЛТ, в отличие от юношей в СУЛТ и НУЛТ, отмечалось достоверное повышение ЧСС (109% против 105% и 101%, соответственно), а также более значительное понижение СО R-R интервалов (86% против 115% и 100%, соответственно).

Поскольку у девушек уровень личностной тревожности оказывает более выраженное влияние на изменения ССС и вегетативных механизмов регуляции при стрессе, то вполне очевидно, что наличие или отсутствие половых различий в стресс-реактивности ССС будет зависеть от преобладания индивидов с тем или иным типом тревожности в конкретной экспериментальной группе. Действительно, как показали наши исследования, у девушек стресс-реактивность АД могла быть выше, чем у юношей (у испытуемых с ВУЛТ), однако абсолютные значения САД и ЧСС на всех этапах экзаменационного стресса у девушек были ниже (в группе студентов с ВУЛТ и НУЛТ), либо не отличались от таковых у юношей (в группе студентов с СУЛТ). При этом у девушек всех групп ВРС снижалась в меньшей степени, чем у юношей, отражая менее выраженную в женском организме симпатизацию сердечного ритма при эмоциональном стрессе. Независимо от уровня личностной тревожности, процессы нормализации ССС в постстрессорном периоде у девушек протекали быстрее, чем у юношей.

Полученные данные свидетельствуют о значительных половых различиях в чувствительности ССС к действию психоэмоциональных стрессов. В целом, у девушек отмечается более благоприятная динамика кардиоваскулярных реакций при стрессе и после его окончания. При этом, в женском организме, по сравнению с мужским, изменения показателей гемодинамики и вегетативного гомеостаза при стрессорных воздействиях имеют более дифференцированный характер, и в большей степени зависят от знака переживаемых эмоций и уровня личностной тревожности.

## 2. Половые особенности кардиоваскулярной стресс-реактивности и вегетативной регуляции у крыс

Результаты экспериментов на крысах выявили значительные половые различия в чувствительности ССС к стрессорным воздействиям. Эти различия проявлялись в ситуациях умеренных стрессов и при патологических воздействиях, приводящих к развитию микроциркуляторных повреждений миокарда. Как и в исследованиях на людях, у женских особей наблюдался более благоприятный режим функционирования ССС во время стресса и после его окончания.

Исходные значения гемодинамических параметров у самок и самцов крыс в разных сериях экспериментов представлены в таб.2. Иммобилизация оказала существенное влияние на ССС, что проявлялось в развитии тахикардии и повышении ср. АД у животных обоего пола. При этом, несмотря на более значительное учащение сердечного ритма у самок (рис.4А), амплитуда и продолжительность гипертензивных реакций у них были менее выражены, чем у самцов (рис.4Б). После окончания стресса у самок, по сравнению с самцами, отмечалась более быстрая нормализация ЧСС до исходных уровней.

Таблица 2. Базальные значения гемодинамических параметров крыс в разных сериях экспериментов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вид воздействия | Пол животных | ЧСС, уд/мин | cр. АД,мм рт. ст.  |
| иммобилизация (60мин)  | самкисамцы | 353±8405±8 | 132±5130±4 |
| введение атропина | самкисамцы | 375±8400±8 | 140±4148±8 |
| введение ацетилхолина | самкисамцы | 368±11375±18 | 118±3113±4 |
| Введение пропранолола | самкисамцы | 354±5377±8 | 135±3139±6 |
| Сильный акустический стресс | самкисамцы | 388±6371±8 | 101±799±5 |

Примечание:

 - P<0.05 относительно самцов

Таким образом, наши данные показали, что у женских особей высокая стресс-реактивность ССС по показаниям ЧСС сочетается с быстрой нормализацией гемодинамических параметров в постстрессорном периоде.

Важным является тот факт, что, несмотря на более значительную у самок стресс-индуцируемую тахикардию, гипертензивные реакции у них носили менее выраженный и продолжительный характер, чем у самцов. Подобные особенности "женского" типа кардиоваскулярной стресс-реактивности, по мнению ряда авторов (Lawler, Wilcox, Anderson, 1995; Allen, Matthews, 1997), снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний, индуцируемых стрессом.

Напротив, чрезмерные и длительные гипертензивные реакции на стрессорные воздействия, характерные для "мужского" типа кардиоваскулярного реагирования, рассматриваются как предпосылки для развития сердечно-сосудистых патологий (Sesso et al., 2000; Thomas et al., 2001).

 

**Б**

**А**

Рис.4. Изменения ЧСС (А) и АД (Б) у самок и самцов крыс при иммобилизационном стрессе: \* - Р<0,05 относительно исходного уровня; ▲-Р<0,05 относительно самцов \_\_\_\_\_ самки; \_ \_ \_ \_ самцы.

Остановимся на результатах экспериментов, подтверждающих данное положение. В ситуации тяжелого стресса у самцов крыс, по сравнению с самками, наблюдалось более значительное и продолжительное стрессорное увеличение ЧСС (32 против 15%, Р<0,05). Наряду с тахикардией, у самцов при стрессе отмечались выраженные гипертензивные реакции, в то время как у самок достоверных изменений ср. АД не наблюдалось. Подобные соотношения между гемодинамическими параметрами у самцов свидетельствуют о стресс-индуцированном угнетении чувствительности сердечного компонента барорецептивного рефлекса (Ульянинский, 1994). Это неизбежно способствует прогрессирующему нарастанию АД и преимущественной реализации стрессорной реакции по гипертензивному типу.

Полученные данные сопоставили с устойчивостью самок и самцов крыс к стресс-индуцированным повреждениям миокарда. Вызываемые тяжелым стрессом нарушения микроциркуляторного русла миокарда наблюдались у животных обоего пола сразу после его окончания, что выражалось в форме неравномерного полнокровия, дистонии и стаза в сосудах. В миокарде крыс отмечались дистрофические изменения кардиомиоцитов, развитие геморагических повреждений, а также переполнение сосудов кровью за счет увеличения количества функционирующих капилляров. У самок с наблюдалось менее значительное увеличение плотности функционирующих капилляров, чем у самцов (17,5±0,9 против 22,1±1,1, Р<0,01). Через 1 ч после окончания стресса дистрофические изменения в миокарде прогрессировали. Однако, у самок, по сравнению с самцами, общая площадь повреждений была в 1.7 раза меньше. Через сутки после окончания стресса у животных обоего пола появлялись очаги некротических клеток, которых у самок были почти в 2 раза меньше, чем у самцов.

Анализ вариабельности сигналов АД с применением спектрального метода выявил существенные половые различия в вегетативной регуляции ССС у крыс при тяжелом стрессе (таблица 3). Так, у животных обоего пола тяжелый стресс вызывал значительное снижение мощности спектра пульсовых интервалов в НЧ диапазоне (Р<0,05), что свидетельствовало о подавлении у них симпатических влияний в регуляции АД. Уменьшение мощности спектра АД в НЧ диапазоне на фоне выраженной тахикардии также наблюдалось у животных с инфарктом миокарда (Houle, 1999) и у пациентов с ишемической болезнью сердца (Shusterman, 1998). Подобные изменения сердечного ритма и вариабельности АД рассматривают как признак перенапряжения и дисрегуляции вегетативных механизмов (Herd, 1991). Вместе с тем, только у самок при действии сильного акустического стресса отмечалось увеличение дисперсии пульсовых интервалов на 38% (Р<0,05) и спектра мощности пульсовых интервалов в ВЧ диапазоне на 135% (Р<0,05). Данные изменения показателей вариабельности АД, свидетельствуют о компенсаторном повышение у самок, но не у самцов, активности парасимпатических механизмов регуляции, направленных на ограничение функциональных нарушений, вызванных стрессом.

Таким образом, результаты экспериментов на крысах выявили значительные половые различия в кардиоваскулярной стресс-реактивности и стресс-устойчивости. Как и в исследованиях на людях, у самок крыс наблюдалась более благоприятная динамика кардиоваскулярных реакций и

Таблица 3. Показатели вариабельности пульсовых интервалов сигналов АД у интактных крыс и крыс со стресс-индуцированными повреждениями миокарда

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Период стресса | Самки | Самцы |
| Дисперсия пульсовых интервалов, мсек | До стрессаПосле стресса | 6,3 ± 1,28,7 ± 1,2\* | 7,8 ± 1,96,7 ± 1,5 |
| Мощность спектра пульсовых интервалов в ВЧ диапазоне (х 10-6), у. е.  | До стрессаПосле стресса | 1,02 ± 0,062,35±0,05\*∇ | 0,74 ± 0,030,97 ± 0,02 |
| Мощность спектра пульсовых интервалов в НЧ диапазоне (х 10-6) у. е.  | До стрессаПосле стресса | 7,2 ± 1,7\*∇0,83±0,03\* | 9,8 ± 1,22,7 ± 0,05\* |

\* - (Р<0,05) относительно исходных значений; - ∇ (Р<0,05) относительно самцов вегетативного гомеостаза при стрессе и после его отмены. При этом, "женский" тип кардиоваскулярной стресс-реактивности коррелировал с повышенной устойчивостью самок к стресс-индуцированным повреждениям миокарда.

Не подлежит сомнению, что различная у мужских и женских особей чувствительность ССС к действию стрессорных факторов определяется сложными системными механизмами, среди которых важную роль могут играть половые особенности вегетативной регуляции ССС. Для проверки данного предположения изучали кардиоваскулярные реакции самок и самцов крыс на иммобилизационный стресс в условиях блокады парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы.

При введении М-холиноблокатора - атропина - у всех животных отмечалось длительное увеличение базальных значении ЧСС при отсутствии достоверных изменений со стороны ср. АД. У самок, по сравнению с самцами, атропин вызывал более значительное (Р<0,05) учащение сердечного ритма (рис.5А). Блокада холинергических влияний сопровождалась повышением хронотропной чувствительности сердца самок, но не самцов, к стрессорному воздействию (рис.5Б). Так, при иммобилизации у "атропинизированных" самок, по сравнению с интактными самками, наблюдались более выраженное увеличение ЧСС (Р<0,05) и гипертензия (Р<0,05). В то время как у "атропинизированных" самцов чувствительность к стрессу по показаниям ЧСС не отличалась от таковой у интактных самцов. Величина стрессорного повышения ср. АД была одинаковой у "атропинизированных" крыс разного пола, но имела менее продолжительный характер у самок. Выраженное у самок увеличение ЧСС при введении атропина в состоянии покоя и при стрессе свидетельствуют о более значимой в женском организме роли холинергических влияний в регуляции сердечного ритма.

**Б**

**А**

Рис.5. Влияние атропина на ЧСС у самок и самцов крыс в условиях покоя (А) и при иммобилизации (Б) \* - Р<0,05 относительно исходного уровня; ▲-Р<0,05 относительно самцов; \_\_\_\_\_самки самцы.

Введение β адреноблокатора - пропранолола - сопровождалось длительной брадикардией, выраженной в большей степени у самок, по сравнению с самцами (P<0,05) (Рис.6А). В условиях стресса подавляющий эффект пропранолола в отношении сердечного ритма был также более выражен у самок. Так, иммобилизация на фоне введения пропранолола сопровождалась у самок значительным замедлением сердечного ритма (P<0,05), в то время как у самцов наблюдалось незначительное увеличение ЧСС (Рис.6Б). Следует отметить, что пропранолол не повлиял на стресс-индуцированное повышение ср. АД, которое, как известно, в большей степени опосредуется активацией α1 адренорецепторов.

Таким образом, у самок чувствительность сердечного ритма к подавляющему эффекту пропранолола была выше, чем у самцов, что свидетельствует о более выраженном в женском организме влиянии симпатической системы на регуляцию ССС в условиях покоя и стресса.

**Б**

**А**

Рис.6. Влияние пропранолола на ЧСС у самок и самцов крыс в условиях покоя (А) и при иммобилизации (Б) \* - Р<0,05 относительно исходного уровня; ▲-Р<0,05 относительно самцов; \_\_\_\_\_ самки; самцы.

Среди медиаторных систем мозга, контролирующих вегетативную нервную систему, особое место занимают моноаминергические нейротрансмиттерные системы. Литературные данные свидетельствуют о значительных половых различиях в содержании и метаболизме моноаминов в мозге (De Vries, 1990), однако механизмы этих различий остаются мало изученными.

В экспериментах на крысах изучали содержание эндогенного блокатора моноаминоксидазы Б - изатина - в сыворотки крови и тканях крыс в покое и при кратковременной иммобилизации. У самцов базальные уровни изатина в мозге были ниже, чем у самок (8±1 против 27±5 нг/г, Р<0,05). Однако, в условиях кратковременного ЭС у самцов наблюдалось более значительное, по сравнению с самками, повышение содержения этого вещества в тканях мозга (186 и 74%, Р<0,05), сердца (330 против 193%, P<0,05) и крови (378 против 235%, Р<0,01). Эти результаты свидетельствуют о том, что у самцов при стрессе нервные клетки мозга подвергаются воздействию более высоких концентраций изатина, чем у самок. Учитывая полученные данные, а также результаты ряда авторов, свидетельствующие о цитотоксических свойствах изатина (Cane et al., 2000), нами были проведены эксперименты in vitro по изучению клеточных эффектов изатина на модели культуры человеческих дофаминергических нейронов SH-SY5Y. При инкубировании клеток в средах с возрастающей концентрацией изатина (от 0,1 до 400 мкМ) наблюдалось снижение адгезивных свойств нервных клеток, о чем свидетельствовало достоверное увеличение в средах числа "плавающих клеток" (P<0,01). Анализ пролиферативного потенциала культур показал, что адгезивные клетки были жизнеспособны и сохраняли способность к делению, в то время "плавающие" клетки не проявляли пролиферативной активности при инкубировании в среде, обогащенной ростовыми факторами. Изатин (50-400 мкМ) вызывал двойной цитотоксический эффект в отношении SH-SY5Y клеток в зависимости от его концентрации и продолжительности воздействия. Инкубирование клеточных культур в средах с относительно низким содержанием изатина (50 мкМ) сопровождалось уменьшением пролиферативного потенциала клеток и увеличением численности апоптотических клеток (Р<0,05), в то время как в средах с высоким содержанием изатина (400 мкМ) наблюдалось увеличение нежизнеспособных клеток с признаками некроза (Р<0,05).

Таким образом, исследования in vivo свидетельствуют о более высоких стрессорных уровнях изатина в тканях и крови самцов крыс, а эксперименты in vitro показали, что изатин оказывает на нервные клетки антипролиферативный и цитотоксический эффекты. Вместе с тем, известно, что у мужских особей наблюдается пониженная устойчивость к стресс-индуцированным кардио - и цереброваскулярным повреждениям (Корнеева и др., 1991; Анищенко и др., 1992). Изложенные выше данные позволяют предположить, что пониженная устойчивость мужских особей к стресс-индуцированным повреждениям клеток мозга и сердца может, в определенной степени, обеспечиваться более высокими в мужском организме стрессорными уровнями изатина, обладающими цитотоксическим эффектом.

## 3. Влияние половых гормонов на кардиоваскулярную стресс-реактивность у крыс

Исследования роли половых гормонов в обеспечении половых различий в чувствительности ССС к стрессам проводились на гонадэктомированных самках и самцах крыс. Дефицит половых гормонов вызывал значительные изменения в исходных и стрессорных показателях ССС у животных обоего пола. Так, у гонадэктомированных самок и самцов, по сравнению с интактными животными соответствующего пола, отмечались более высокие базальные значения ЧСС (самки - 387±4 против 338±3 уд/мин, Р<0,05; самцы - 375±6 против 331±3 уд/мин, Р<0,05). У самок дефицит половых гормонов вызывал также увеличение базальных значений ср. АД (самки - 126±5 против 118±2 мм рт. ст., Р<0,05).

При иммобилизационном стрессе амплитуда стрессорного увеличения ЧСС была меньше у гонадэктомированных животных, чем у интактных крыс (рис.7) Величина гипертензивных реакций не отличалась у гонадэктомированных и интактных самок, в то время как у гонадэктомированных самцов отмечалась тенденция к более высоким стрессорным значением ср. АД, по сравнению с интактными самцами.

110

Таким образом, дефицит половых гормонов приводил к дезрегуляции управления системы кровообращения у самок и самцов, что проявлялось в повышении базальных уровней ЧСС у животных обоего пола и АД у самок. В ситуации стресса отмечалось снижение реактивности сердечного ритма у гонадэктомированных животных обоего пола и повышение стрессорных уровней АД у самцов, что свидетельствует о дискоординации адаптационного ответа ССС на стресс. Эти факты позволяют сделать вывод о том, что мужские и женские половые гормоны участвуют в регуляции ССС, оказывая тормозящее влияние на ССС в состоянии покоя и активирующее влияние в условиях стресса, обеспечивая адекватное повышение сердечного ритма при увеличении функциональной нагрузки на организм.

Анализ ССС реакций у гонадэктомированных животных в условиях блокады парасимпатических влияний выявил зависимость кардиоваскулярных эффектов половых гормонов от состояния холинергического статуса. Введение

0

 160

 0 0

A

ЧСС,%

ЧСС,%

 0

 100

 120

 140

 160

 80

 120

 140

Б

\*

\*

0

1

5

10

20

40

60

100

мин

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

стресс

\*

\*

#

#

#

#

#

#

#

#

\*

0

1

5

10

20

40

60

70

100

мин

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

стресс

\*

\*

#

#

#

#

#

\*

\*

Рис.7. Изменения ЧСС у интактных и гонадэктомированных самок (А) и самцов (Б) крыс при иммобилизационном стрессе: \* - Р<0,05 относительно исходного уровня; # - Р < 0,05 относительно интактных животных соответствующего пола; \_\_\_\_\_\_ интактные самки; \_\_\_гонадэктомированные самки; интактные самцы; \_ \_ \_гонадэктомированные самцы.

атропина вызывало у гонадэктомированных животных значительное повышение базальных значении ЧСС (самки - с 387±4 до 462±9 уд/мин, P<0,01; самцы - с 375±6 до 482±6 уд/мин, P<0,01). У гонадэктомированных самок блокада парасимпатической нервной системы атропином вызывала менее выраженную тахикардию, по сравнению с интактными самками (рис.8А), что свидетельствовало о подавлении у них холинергических влияний в регуляции сердечного ритма. Уровень тахикардии после введения атропина не отличался у гонадэктомированных и интактных самцов. Как следствие, у гонадэктомированных самцов блокада холинергических влияний вызывала более значительное учащение сердечного ритма, чем у гонадэктомированных самок (Р<0,05).

Блокада холинергической системы приводила к повышению базальных уровней ср. АД у гонадэктомированных животных обоего пола (самки - с 117±5 до 125±4 мм рт. ст., Р<0,05; самцы - с 114±6 до 127±3 мм рт. ст., P<0,05). Однако, только у гонадэктомированных самцов вызываемая атропином гипертензия была более значительной и продолжительной, чем у интактных самцов (рис.8Б).

ЧСС,%

**А**

ср.АД,%

Б

мин

мин

140

130

120

110

100

0

1

5

10

20

30

40

50

60

70

100

# # #

 \* \*

\*

\* \*

 \* \*

\*

\*

\* \*

\*

\* \*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

 #

 #

#

#

#

#

#

#

\*

\*

\*

\*

\*

 #

#

#

#

0

0

95

100

105

110

115

120

0

1

5

10

20

30

40

50

60

70

100

#

\*

\*

 #

\*

\*

 \*

\*

 \*

 \*

#

 \*

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 #

 \*

 \*

 \*

 #

Рис.8. Изменения ЧСС (А) у интактных и гонадэктомированных самок и АД (Б) у самцов крыс соответствующих под воздействием атропина: (условные обозн. см. рис.8)

Как было показано ранее, введение атропина вызывало более значительное увеличение ЧСС у интактных самок, чем у самцов (рис.5А). Гонадэктомия изменила это соотношение: реакция ЧСС на введение атропина была более значительной у самцов и сопровождалась появлением у них гипертензивных реакций. Таким образом, гонадэктомия, снижая чувствительность сердечного компонента самок, но не самцов, к холинергической блокаде вызывала реверсию обычных соотношений в реакции на атропин, наблюдаемых у интактных животных.

В условиях холинергической блокады иммобилизационный стресс вызывал у гонадэктомированных самок увеличение ЧСС (140%, Р<0,05), которое не отличалось от такового у интактных самок. У гонадэктомированных самцов отмечалась менее значительная тахикардия по сравнению с интактными самцами (135 и 148%, Р<0,05), что свидетельствовало об уменьшении у них вклада холинергических влияний в регуляцию деятельности ССС при стрессе. При этом только в группе гонадэктомированных самок холинергическая блокада в условия стресса сопровождалась более значительными и продолжительными гипертензивными реакциями, чем у интактных самок.

Полученные результаты позволяют заключить, что модулирующее влияние эстрогенов и андрогенов на ССС в условиях покоя и стресса может опосредоваться через холинергический уровень регуляции. Дефицит эстрогенов снижает чувствительность хронотропной функции сердца к холинергическим влияниям в условиях покоя и усиливает сосудистый компонент в реакциях ССС на холинергическую блокаду в условиях стресса. Дефицит андрогенов снижает чувствительность хронотропной функции сердца к холинергическим влияниям при стрессе и увеличивает чувствительность сосудистого компонента к блокаде холинергических влияний в покое.

Опыты с гонадэктомией позволяют сделать вывод о том, что эстрогены в условиях покоя, а андрогены в условиях стресса усиливают чувствительность ССС к отрицательным хронотропным влияниям парасимпатических нервов. Вместе с тем, эстрогены и андрогены уменьшают сосудистый компонент в реакциях на блокаду холинергических влияний в условиях покоя (самцы) и стресса (самки). Следовательно, мужские и женские половые гормоны могут выступать в качестве "ограничителей" активации ССС при стрессе в условиях доминирования симпатических влияний.

В опытах с неонатальной андрогенизацией изучали влияние половых гормонов в период половой дифференцировки мозга на формирование половых особенностей кардиоваскулярной стресс-реактивности у взрослых крыс.

У взрослых неонатально андрогенизированных (НеА) самок базальные значения ЧСС были ниже, а базальные уровни ср. АД - выше по сравнению с интактными самками (ЧСС - 365±6 и 383±4 уд/мин., P<0,05; ср. АД - 99±2 и 92±3 мм рт. ст., P<0,05). Исходные значения гемодинамических параметров у НеА самок не отличались от таковых у интактных самцов. Иммобилизационный стресс вызывал у НеА самок увеличение ЧСС и ср. АД, которое имело более выраженный характер, по сравнению с интактными самками (P<0,05) (рис.9).

Следовательно, у маскулинизированных самок базальные значения гемодинамических параметров не отличались от таковых у мужских особей, а динамика кардиоваскулярных реакций при стрессе имела особенности характерные для "мужского типа" стресс-реактивности.

Эти данные свидетельствуют о том, что различная у мужских и женских особей чувствительность ССС к стрессам определяется не только уровнем половых гормонов в периферической циркуляции у взрослых животных, но в значительной степени детерминируется процессами половой дифференцировки мозга в раннем онтогенезе.

 ч

130

110

100

140

120

**А**

**Б**

ср.АД, %

\*

\*

\*

 0

 100

 120

 140

 160

5

10

20

30

60

80

120

мин

ЧСС,%

самки

НеА самки

самцы

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

Δ

Δ

Δ

Δ

Δ

Δ

Δ

Δ

Δ

Δ

Δ

Δ

Δ

Δ

стресс

Δ

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

1

\*

0

0

1

5

10

20

30

60

70

120

мин

\* \*

\*

Δ

Δ

\* \*

 \* \* \*

 \* \*

\* \*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

стресс

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

90

Рис.9. Изменения ЧСС (А) и ср. АД (Б) у интактных самок, интактных самцов и НеА самок крыс при иммобилизационном стрессе. \* - Р<0,05 относительно исходного уровня; Δ-P< 0,05 НеА самки относительно интактных самок.

## 4. Долговременные эффекты пренатального стресса на сердечно-сосудистую систему взрослых крыс обоего пола

У потомков крыс, рожденных матерями, которые были подвергнуты стрессу во время беременности, базальные гемодинамические параметры и чувствительность барорефлекса не отличались от таковых у контрольных животных. Последствия пренатального стресса у взрослых крыс проявились при изучении динамики кардиоваскулярных реакций на эмоциогенный стрессор. Так, у пренатально стрессированных (ПС) животных, по сравнению с контрольными, обнаружено более значительное и продолжительное увеличение САД (P<0,05) (рис.10) и вариабельности АД (P<0,01) при кратковременной иммобилизации в пенале, а также повышенные значения САД (P<0,05) и ДАД (P<0,05) в восстановительном периоде. Изменения ЧСС при стрессе и после его окончания также имели более продолжительный характер у ПС крыс.

Выявлено качественное своеобразие кардиоваскулярных эффектов ПС у особей разного пола. У взрослых ПС самок, по сравнению с ПС самцами, наблюдалось более продолжительное стрессорное увеличение САД, а также затягивание восстановительных процессов по показаниям САД и вариабельности сердечного ритма. Таким образом, пренатальный стресс изменяя кардиоваскулярную стресс-реактивность у взрослого потомства крыс, вызывал реверсию обычных соотношений в реакции ССС на стресс, наблюдаемых у интактных самок и самцов крыс.

 

САД,%

САД,%

Б

восстановление

А

 - контрольные животные; ■ – ПС животные

восстановление

стресс

стресс

Рис.10. Изменения САД во время стресса и после его окончания у контрольных и ПС самок (А) и самцов (Б) крыс: \* - P<0,05 относительно исходного уровня: ° - P<0,001; • - P< 0,05 oтносительно контрольных животных.

У ПС крыс повышенная кардиоваскулярная стресс-реактивность сочеталась с более высокой чувствительностью артериальных сосудов брыжейки к нейропептиду У (НПУ) (Р<0,05) (рис.11А) и нейрогенной высокочастотной стимуляции (P<0,01) (рис.11Б), в то время как чувствительность к адренергическим агонистам и вазодилататорам не отличалась от таковой у контрольных животных.

В наших исследованиях с использованием метода ПЦР в реальном времени впервые были выявлены более высокие уровни экспрессии гена, кодирующего рецептор НПУ У1 в надпочечниках ПС крыс (контрольные самки - 1,23±0,08; ПС самки - 1,96± 0,12, P<0,01; контрольные самцы - 0,42 ± 0,04; ПС самцы - 0,61± 0,04, P<0,01). Следует отметить, что независимо от пренатального воздействия, у всех самок крыс наблюдались более высокие (P<0,001) уровни мРНК НПУ У1 рецепторов в надпочечниках. Можно предположить, что повышенная чувствительность артерий к нейропептиду У, наряду с увеличенной экспрессией периферических НПУ У1 рецепторов, представляют потенциальные механизмы модифицирующего действия пренатального стресса на реактивность ССС у взрослого потомства.

%

мН/мм

**А**

**Б**

Log 10

 [НПУ] [M]

Частота, Гц

\*

-12

-11

-10

-9

-8

-7

-6

0

100

110

120

130

140

150

160

170

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

4

8

12

16

20

24

28

32

0

1

2

3

4

Рис.11. Зависимость сократимости артерии брыжейки от концентрации нейропептида У (А) и частоты электрического раздражения (Б): \* - Р<0,05 относительно контролъных животных; ■ - контрольные животные; • - ПС животные.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что воздействие стрессорных факторов в раннем онтогенезе вызывает необратимые изменения в стресс-реактивности кардиоваскулярной системы у взрослого потомства крыс и оказывает модифицирующие влиния на половые особенности кардиоваскулярной стресс реактивности. Эти данные, наряду с результатами, полученными в опытах с неонатальной андрогенизацией, позволяют предполагать, что формирование механизмов кардиоваскулярной стресс-реактивности и половых особенностей ее проявления закладываются в раннем онтогенезе, совпадающем с половой дифференцировкой мозга, и зависит от внешних и внутренних влияний, которым подвергается организм во время критических периодов индивидуального развития.

## Выводы

В исследованиях на людях выявлены значительные половые различия в реакциях ССС на стрессорные воздействия. У девушек, несмотря на повышенные в ряде опытов значения частоты сердечных сокращений, показатели артериального давления никогда не превышают таковые у юношей в покое и при стрессе. В пострессорном периоде у девушек отмечается более быстрая нормализация показателей гемодинамики.

Половые различия в стресс-реактивности ССС в значительной степени обеспечиваются за счет различной у юношей и девушек роли психоэмоциональных факторов в реализации стрессорных реакций. У девушек, по сравнению с юношами, знак переживаемых эмоций и уровень личностной тревожности оказывают более выраженное влияние на динамику гемодинамических параметров и показателей вегетативного гомеостаза в ситуации психоэмоциональных стрессов.

В опытах на крысах проявились те же половые особенности кардиоваскулярной стресс-реактивности, которые отмечались у людей. Несмотря на более высокий уровень тахикардии при стрессе, увеличение артериального давления у самок было менее значительным, а скорость нормализации гемодинамических параметров выше, чем у самцов.

У самок крыс более благоприятная динамика реакций ССС при стрессорных воздействиях коррелирует с повышенной у них стресс-устойчивостью. В ситуации тяжелого стресса у женских особей наблюдаются менее значительные по амплитуде и продолжительности кардиоваскулярные реакции, что сочетается с менее выраженными у них морфологическими и функциональными нарушениями миокарда.

Важным фактором, определяющим половые различия в кардиоваскулярной стресс-реактивности, являются половые особенности вегетативных механизмов регуляции. Опыты с использованием блокаторов парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы выявили более существенные у самок крыс, по сравнению с самцами, изменения базальных и стрессорных значений гемодинамических параметров. Это свидетельствует о более значимой роли холинергических и адренергических механизмов в регуляции сердечного ритма в женском организме в покое и при стрессе.

Выявлены половые различия в регуляции метаболизма катехоламинов. Повышенные в мужском организме стрессорные уровни изатина, обладающего антипролиферативными и цитотоксическими свойствами, создают предпосылки для пониженной у мужских особей устойчивости клеток мозга и сердца к стресс-индуцированным повреждениям.

Женские и мужские половые гормоны оказывают модулирующие влияния на деятельность ССС в покое и при стрессе. Дефицит женских и мужских половых гормонов приводит к ухудшению адаптационных способностей ССС, что проявляется в повышении базальных значений ЧСС (самки и самцы) и АД (самки), снижении реактивности сердечного ритма на стрессорное воздействие (самки и самцы), повышении стрессорных уровней АД (самцы).

Модулирующие влияния половых гормонов на активность ССС в значительной степени опосредуются через холинергический уровень регуляции. Эстрогены в условиях покоя и андрогены в условиях стресса усиливают отрицательные хронотропные эффекты парасимпатических нервов и уменьшают сосудистый компонент в реакциях ССС на блокаду холинергических влияний в условиях покоя (самцы) и стресса (самки).

Половые различия в кардиоваскулярной стресс-реактивности в значительной степени определяются программирующим влиянием половых гормонов в период половой дифференцировки мозга. У взрослых неонатально андрогенизированных самок базальные значения гемодинамических параметров не отличаются от таковых у мужских особей, а динамика кардиоваскулярных реакций при стрессе имеет особенности характерные для "мужского типа" стресс-реактивности.

Воздействие стресса в раннем онтогенезе вызывает долговременные изменения в ССС, программируя повышенную кардиоваскулярную стресс-реактивность у взрослого потомства крыс. У пренатально стрессированных животных отмечается более значительное повышение АД и его вариабельности при стрессе, а также более высокие постстрессорные значения АД и сердечного ритма.

Пренатальный стресс оказывает более выраженное влияние на чувствительность ССС самок крыс, приводя к реверсии обычных соотношений в кардиоваскулярной стресс-реактивности, наблюдаемых у интактных животных. У пренатально стрессированных самок, по сравнению с самцами, наблюдается более значительное повышение АД и его вариабельности во время стресса, что сочетается с замедленной у них постстрессорной нормализацией ЧСС.

Повышенная кардиоваскулярная реактивность пренатально стрессированных животных обеспечивается в значительной мере за счет более высокой у них чувствительности кровеносных сосудов к вазоконстрикторным эффектам НПУ и экспресии гена периферических рецепторов НПУ У1

## Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

(\* - публикации в печатных изданиях Перечня ВАК РФ)

1. \*Игошева, Н.Б. Половые различия в стресс-реактивности у бодрствующих и анестезированных крыс при хирургическом стрессе / Т.Г. Анищенко, Н.Б. Игошева // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1992. - №1. - С.26-28.
2. \*Игошева, Н.Б. Половые различия адренокортикальной чувствительности и устойчивости к цереброваскулярным повреждениям у крыс при сильном стрессе / Т.Г. Анищенко, Г.Е. Брилль, Т.П. Романова, Н.Б. Игошева // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1992. - №10. - С.351-353.
3. Игошева, Н.Б. Нормированная энтропия в оценке половых особенностей кардиоваскулярных реакций на стрессорные воздействия / Т.Г. Анищенко, Н.Б. Игошева, О.Н. Хохлова // Прикладная нелинейная динамика. - 1997. - Т.5. - N 1 - С.81-92.
4. Igosheva, N. B. Nonlinear dynamics applied to the study of cardiovascular effects of stress / N. B. Igosheva, T. G. Anishchenko // Bulletin of the American Physical Society. - 1998. - V.43. - N1. - P.330
5. Igosheva N. B. Sex differences in cardiovascular stress-reactivity and stress-resistance in the rat / T. G. Anishchenko, G. E. Brill, T. P. Romanova, N. B. Igosheva, L. N Shorina // Abstracts of III International Congress of Pathophysiology. - Finland, 1998. - P.29.
6. Igosheva, N. B. Normalized entropy to the study of cardiovascular stress-reactivity in humans and rats / N. B. Igosheva, T. G. Anishchenko, Yakusheva, T. A. O. V. Glushkovskaya-Semyachkina // ”Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX-XXI”: тез. докл. - Москва, 1999. - С.313
7. Игошева, Н.Б. Половые особенности реакций сердечно-сосудистой системы белых крыс на введение холино - и бета-адреноблокаторов/ Т.Г. Анищенко, О.В. Глушковская-Семячкина, Н.Б. Игошева // cб. тр. участников Всеросс. конференции к 150-летию со дня рождения академика И.П. Павлова. - Санкт-Петербург, 1999. - С.79.
8. Igosheva, N. Sex-dependent effect of atropine on glucocorticoid and cardiovascular stress-responses in rats / T. G. Anishchenko, O. V. Glushkovskaya-Semyachkina, L. N. Shorina, N. B. Igosheva // ”Genetics and Developmental Psychoneuroendocrinology: abstracts of International Symposium. -Novosibirsk, 1999. - P.15.
9. Igosheva, N. B. Physiological and nonlinear dynamics methods in the evaluation of cardiovascular stress responses in human subjects and rats / N. B. Igosheva, T. G. Anishchenko, T. Y. Yakusheva, O. V. Glushkovskaya-Semyachkina // II FEPS Congres: abstracts - Czech Republic, 1999. - P. S79.
10. Игошева, Н.Б. Применение методов нелинейной динамики к анализу изменений кровяного давления у крыс в услових нормы и патологии / Н.Б. Игошева, Н.Б. Янсон, А.Г. Баланов, Т.П. Романова, О.В. Глушковская-Семячкина, Т.Г. Анищенко, В.С. Анищенко, Г.Е. Бриль // “Медицина и охрана здоровья - 99": тез. докл. Междунар. Симпозиума - Тюмень, - 1999. - С.134.
11. Igosheva, N. B. Dynamics of blood pressure in normotensive rats under rest conditions and after stress / N. B. Igosheva, N. B. Janson, A. G. Balanov, O. V Glushkovskaya-Semyachkina, T. G. Anishchenko, V. S Anishchenko // International Conference on Stochastic and Chaotic Dynamics in the Lakes: abstracts - UK, 1999. - P.57.
12. Igosheva N. B. Dynamics of blood pressure in normotensive rats under rest conditions and after stress // /Proceedings of the meeting “Stochaos: Stochastic and Chaotic Dynamics in the Lakes". - Woodbury, 2000. - P.168-175.
13. \*Игошева, Н.Б. Сравнительный анализ методов классификации состояний сердечно-сосудистой системы при стрессе / В.С. Анищенко, Н.Б. Игошева, А.Н. Павлов, И.А. Хованов, Т.А. Якушева // Биомедицинская радиоэлектроника. - 2000. - № 2. - C.24-37.
14. Igosheva N. B. Synchronization of cardiorhythm by weak external forcing / V. S. Anishchenko, A. G. Balanov, N. B. Janson, N. B. Igosheva, G. V Bordyugov // Discreet Dynamics in Nature and Society. - 2000. - № 4. - С. 201-207.
15. Igosheva, N. B. Entrainment between heart rate and weak nonivasive forcing / V. S. Anishchenko, A. G. Balanov, N. B. Janson, N. B Igosheva, G. V Bordyugov // International Journal of Bifurcation and Chaos. - 2000. - V.10. - № 10. - Р.2339-2348.
16. Игошева Н.Б. Половые особенности кардиоваскулярной стресс-реактивности и их механизмы / Т.Г. Анищенко, Н.Б. Игошева, Л.Н. Шорина, Т.А. Якушева, О.В. Глушковская-Семячкина, Д.С. Леонтьев, О.А. Климова // Доклады Российской академии Естественных наук, 2000. - вып.2. - Саратов: Сарат. гос. тех. ун-т. - N 2. - C.104-112.
17. Игошева, Н. Б Половые различия в глюкокортикоидной и кардиоваскулярной реактивности к стрессорным воздействиям в условиях блокады холинергической системы / О.В. Глушковская-Семячкина, Т.Г. Анищенко, Н.Б. Игошева, Л.Н. Шорина // Естественные науки. - 2000. - Т 2. - C.99-105.
18. Игошева, Н.Б. Исследование кардиоваскулярных эффектов стресса в зависимости от пола и психоэмоционального статуса испытуемых. Физиологические и математические подходы / Н.Б. Игошева, Т.А. Якушева, О.А. Климова // Международный форум по проблемам науки, техники и образования: тез. докл. - Москва, 2000. - T.2. - C.84-85.
19. Igosheva, N. Effect of gender and level of personal anxiety on cardiovascular responsiveness to psychological stressors / N. Igosheva, T. Anishchenko, O. Klimova, Т. Yakusheva // III World Congress on Stress: abstracts - Dublin, 2000. - P. 19
20. Igosheva, N. Gender differences in cardiovascular responsiveness to stress and their mechanisms/ O. V. Glushkovskaya-Semyachkina, T. G. Anishchenko, N. Igosheva, L. N. Shorina // III World Congress on Stress: abstracts - Dublin, 2000. - P. 19
21. Игошева Н.Б. Исследование кардиоваскулярных эффектов стресса в зависимости от пола и психоэмоционального статуса испытуемых. Физиологические и математические подходы / О.А. Климова, Н.Б. Игошева // "Нелинейные дни в Саратове для молодых - 2000": сб. тр. участников научной школы-конференции. - Саратов: "Колледж", 2000 - С.157-160.
22. Игошева Н.Б. Исследование половых особенностей кардиоваскулярной чувствительности к обзидану в условиях покоя и стресса с применением методов нелинейной динамики / Т.Г. Анищенко, О. В Глушковская-Семчкина, Н. Б Игошева. // Нейроэндокринология - 2000: сб. тр. участников V Всеросс. конф. - Санкт-Петербург, 2000. - С.10-11.
23. Igosheva, N. B. Mechanisms underlying gender differential in predisposition to cardiovascular diseases / N. B. Igosheva, T. G. Anishenko, G. E. Brill, T. P. Romanova, L. N Shorina // Women, Heart Disease and Stroke: abstracts of I International Conference - Canada, 2000. - P.36
24. \*Igosheva, N. Normalized entropy applied to the analysis of interindividual and gender-related differences in cardiovascular effects of stress / T. Anishchenko, N. Igosheva, T. Yakusheva, O. Glushkovskaya-Semyachkina, O. Khokhlova // European Journal of Applied Physiology. - 2001. - V.85. - P.287-298.
25. Igosheva, N. B. Sex differences in diurnal variations in corticosterone responses to emotional stressors in rats / N. B. Igosheva, T. G. Anishchenko // "Stress: neural, endocrine and molecular studies": - London: Taylor&Francis, 2001. - P.67-70.
26. Игошева, Н.Б. Исследование кардиоваскулярных эффектов стресса с учетом пола и психоэмоционального состояния испытуемых / Н.Б. Игошева, Т.А. Якушева, О.А. Климова // ”Математика, Компьютеры, Образование": сб. тр. Всеросс. конф. - Пущино, 2001. - С.283.
27. Igosheva, N. Cardiovascular reactivity to stress: The effect of gender and personality states / О. Klimova, N. Igosheva, T. Yakusheva // XI European meeting on hypertension: abstracts - Milan, 2001. - P. S40
28. Игошева, Н.Б. Реакции сердечно-сосудистой системы самок и самцов белых крыс на иммобилизационный стресс в условиях атропинизации / Т.Г. Анищенко, О.В. Глушковская, Н.Б. Игошева // Известия Саратовского государственного университета. - Саратов: СГУ, 2001. - С.76-79.
29. \*Igosheva N. B.comparative analysis of methods for classifying the cardiovascular system's states under stress / V. S. Anishchenko, N. B. Igosheva, A. N. Pavlov, A. Khovanov, T. A. Yakusheva // Crit Rev Biomed Eng. - 2001. - № 29. - P.462-81.
30. Игошева, Н.Б. Методы нелинейной динамики в исследовании реакций сердечно-сосудистой системы на экзаменационный стресс у юношей и девушек / Н.Б. Игошева, Т.Г. Анищенко, Т. А Якущева // Известия Саратовского государственного университета. - Саратов: СГУ, 2001. - С.83-88.
31. Igosheva, N. Effect of prenatal stress on cardiovascular responses to stress in adult rats / N. Igosheva, V. Glover, Т. Anishchenko, O. Klimova / IV World Congress on Stress: abstracts - Edinburgh, 2003. - P.256.
32. Игошева, Н.Б. Влияние половых гормонов на кардиоваскулярную активность крыс в условиях покоя и стресса / Т.Г. Анищенко, О.А. Климова, Н.Б. Игошева // Эколого-Биологические проблемы Волжского региона и Северного Прикаспия: сб. тр. участников V Всероссийской науч. конф. - Астрахань, 2002. - C.93-95.
33. Igosheva, N. Effects of stress and gender on isatin levels in rat serum and tissues / N. Igosheva, V. Glover, S. Matta // V International Congress of Neuroendocrinology: abstracts - Bristol, 2002. - P.141.
34. \*Игошева Н.Б. Реакция частотных составляющих сердечного ритма на периодические возмущения / В.И. Гриднев, Е.В. Котельникова, А.А. Моржаков, Н.Б. Игошева, П.Я. Довгалевский // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. - 2002. - № 1. - С.4-12.
35. \*Igosheva, N. Effects of external periodic perturbations on short term heart rate variability in healthy subjects and ischemic heart disease patients / N. Igosheva, V. Gridnev, E. Kotelnikova, P. Dovgalevsky // Int J Cardiol. - 2003 - V.90. - P.91-106.
36. Igosheva, N. Cardiovascular effects of prenatal stress in the rat / N. Igosheva, V. Glover, T. G. Anishchenko, O. N Klimova // II World Congress on Fetal Origins of Adult Disease: abstracts. - Brighton, 2003. - P.17A.
37. Игошева Н.Б. Нормированная энтропия в оценке кардиоваскулярных реакций на различные воздействия у особей разного пола / О.А. Климова, М. А Семенова, Т.Г. Анищенко, Н.Б. Игошева // Прикладная нелинейная динамика. - 2003. - № 2. - Т.11. - С.108-114.
38. Igosheva, N. B. Indices of cardiorespiratory synchronization from rat blood pressure data / N. B. Janson, N. B. Igosheva, A. G. Balanov, O. G. Glushkovskaya-Semyachkina, T. G. Anishchenko, P. V. E. McClintock // Прикладная нелинейная динамика. - 2003. - № 3. - T.11. - C.120-131.
39. Igosheva N. Effect of neonatal androgenization of female rat on cardiovascular stress-reactivity in adult female / O. Klimova, T. Anishchenko, N. Igosheva, Y. Fetisova // III FEPS Congress: abstracts. - Nice, 2003. - P.118.
40. Igosheva, N. The role of gonadal hormones in cardiovascular responsivity to atropine in normal and stressed male and female rats / O. Klimova, T. Anishchenko, N. Igosheva // XIII European Meeting on Hypertension: abstracts. - Milan, 2003. P. S243.
41. Igosheva, N. Cardiovascular effects of prenatal stress in the rats / N Igosheva, O. Klimova, T. Anishchenko, V. Glover // II World Congress on fetal origins of adult disease: abstracts. Brighton, 2002. - P.17A.
42. \*Igosheva, N. Effect of acute stress and gender on isatin in rat tissues and plasma / N. Igosheva, S. Matta, V. Glover // Physiol Behav. - 2004. - V.80. - P 665-668.
43. \*Igosheva, N. Prenatal stress alters cardiovascular responses in adult rats / N. Igosheva, O. Klimova, T. Anishchenko, V. Glover // J Physiol. - 2004. - V.557. - P.273-285.
44. \*Igosheva, N. Cardiovascular and endocrine responses to cutaneous electrical stimulation after fentanyl in the ovine fetus / R. P. Smith, S. L.miller, N. Igosheva, D. M. Peebles, V. Glover, G. Jenkin, M. A. Hanson, N. M. Fisk // Am J Obstet Gynecol. - 2004. - V.90. - P.836-842.
45. Igosheva, N. Maternal stress in pregnancy may affect the cardiovascular system of the child / N. Igosheva, V. Glover // Physiol News. - 2004. - V.56. - P.36-37.
46. Igosheva, N. Isatin - endogenous monoamine oxidase inhibitor: role in stress and cell death / N. Igosheva, C. Lorz, E. O’Conner, V. Glover, H. Mehmet // V International Congress on Stress: abstracts. - London, 2004. - P.134.
47. \*Igosheva, N. Isatin, an endogenous monoamine oxidase inhibitor, triggers a dose - and time-dependent switch from apoptosis to necrosis in human neuroblastoma cells / N. Igosheva, C. Lorz, E. O’Conner, V. Glover, H. Mehmet / /Neurochem Int. - 2005. - V.47. - P.216-224.
48. \*Igosheva, N. Isatin: role in stress and anxiety / A. Medvedev, N. Igosheva, M. Crumeyrolle-Aria, V. Glover // Stress. - 2005. - V.8. - P.175-183.
49. Igosheva, N. Programming of cardiovascular function: differential effects of pre - and post-natal maternal stress / N. Igosheva, P. Taylor, L. Poston, V. Glover // III International Congress on Developmental Programming of Adult Disease.: abstracts. - Toronto, 2005. - P.245.
50. \*Igosheva N. Prenatal stress in the rat results in increased blood pressure responsiveness to stress and enhanced arterial reactivity to NPY in adulthood / N. Igosheva, P. Taylor, L. Poston, V. Glover // J Physiol. - 2007. - V.582. - P.665-674.