

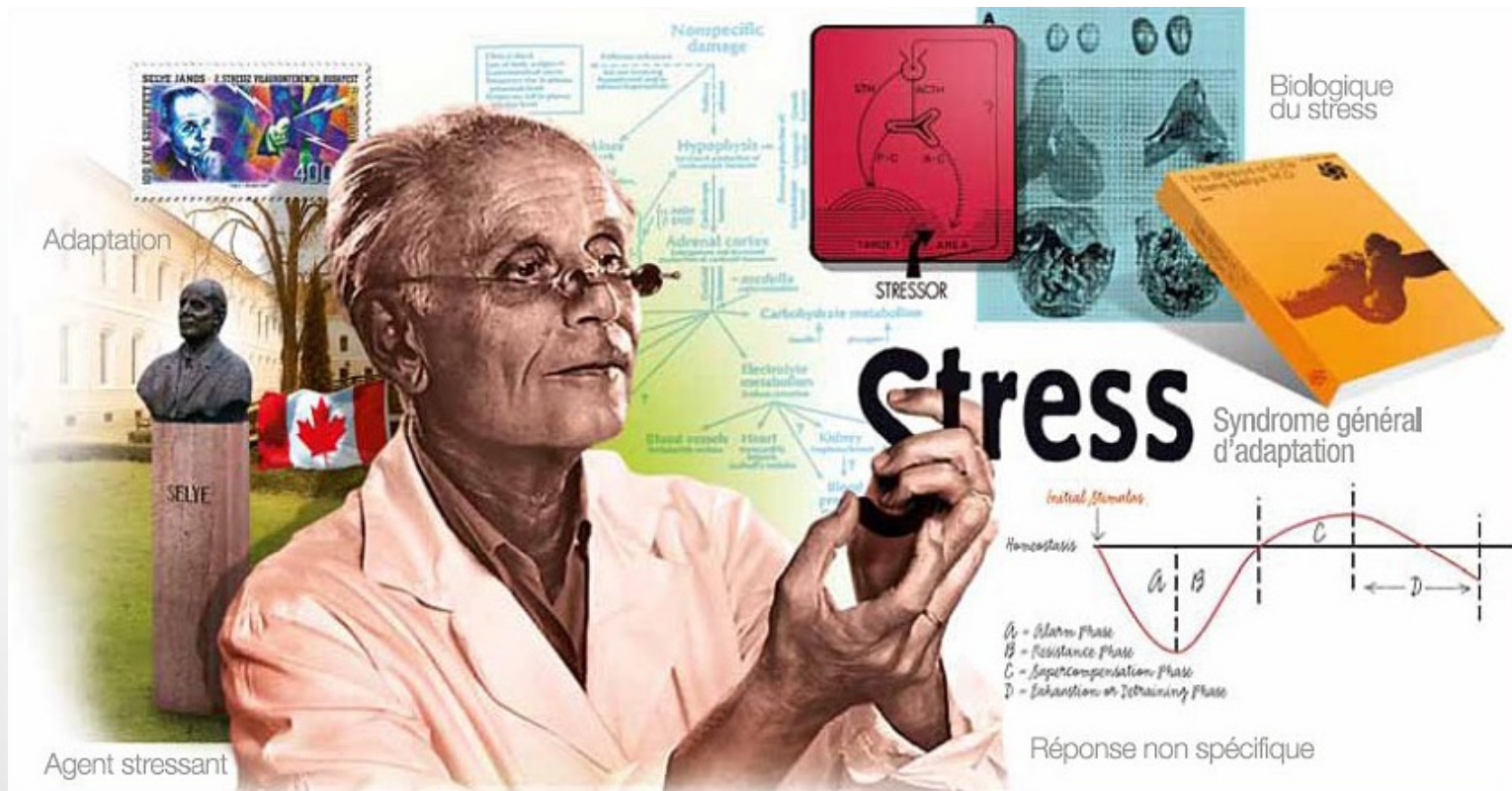


ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС КАК ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



**И.С. Луцкий
Л.В. Лютикова
Е.И. Луцкий**

Донецк, 2021



"Стресс есть неспецифический ответ организма на любое предъявление ему требования [...] Другими словами, кроме специфического эффекта, все воздействующие на нас агенты вызывают также и неспецифическую потребность осуществить приспособительные функции и тем самым восстановить нормальное состояние. Эти функции независимы от специфического воздействия. Неспецифические требования, предъявляемые воздействием как таковым, — это и есть сущность стресса

— Ганс Селье («Сресс жизни», 1956)

стрессоры

физические
химические
механические

эмоциональные

генетические
механизмы

генетические
механизмы

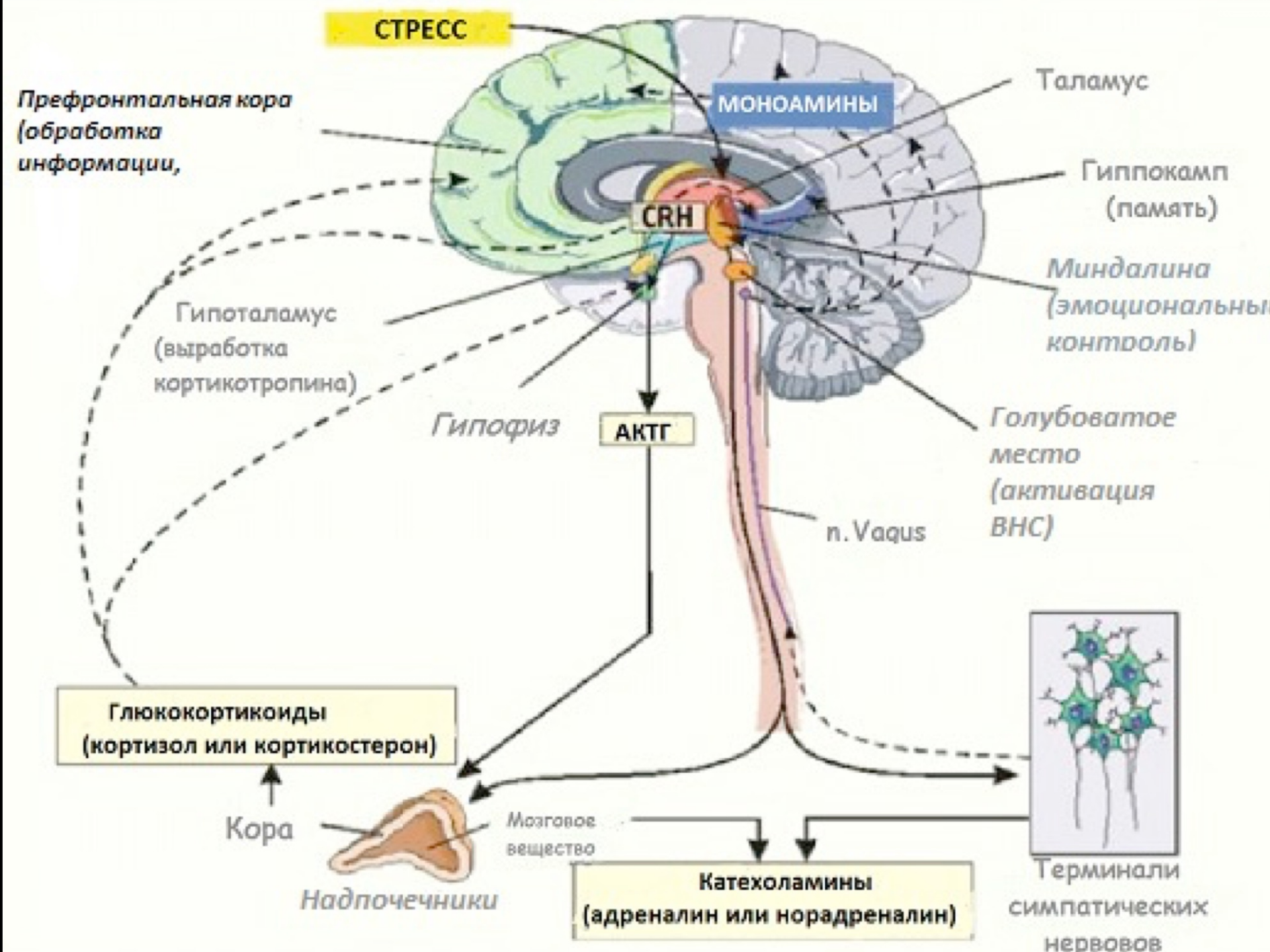
личный
опыт

биологические реакции стресса

«Иногда случается, что человек падает замертво в приступе неистовой ярости, и, возможно, говорят, что у него было слабое сердце, которое не могло выдержать напряжения, вызванного его психическим состоянием. Похоже, что никто не думает, что это всего лишь кульминация длинной серии таких приступов безумия, которые сами по себе вызвали рассматриваемую слабость».

(Manning, H. L., 1895, p. 325)

Manning HL. Physiological effects of anger. The journal of hygiene and herald of health. 1895;45:324–326.



S - N

A

VmPFC

VS

X = 8

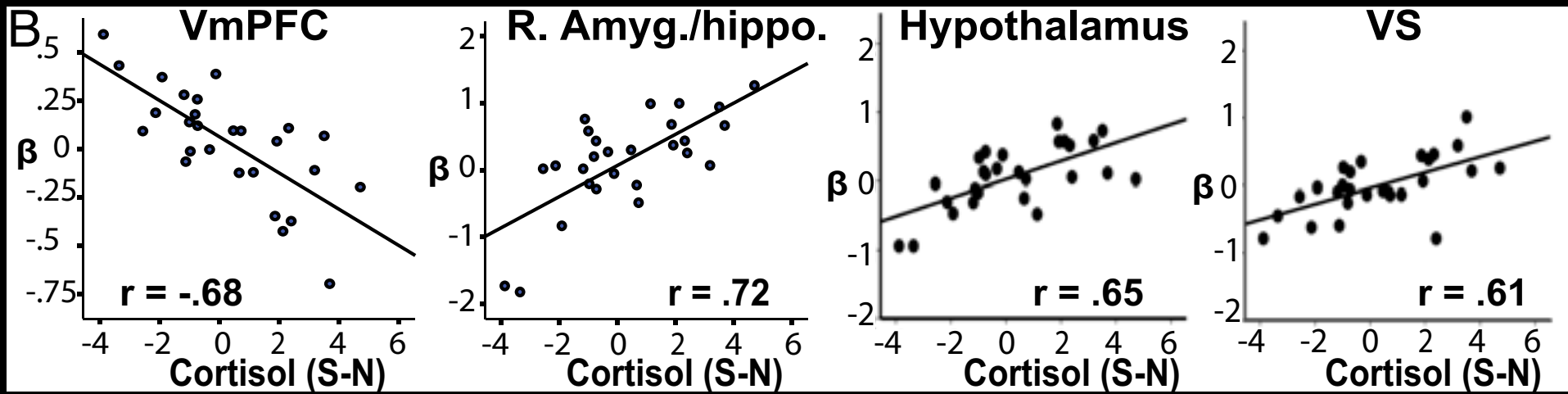
Ventral
striatum(VS)

Y = 12

Hypothalamus

Amyg.

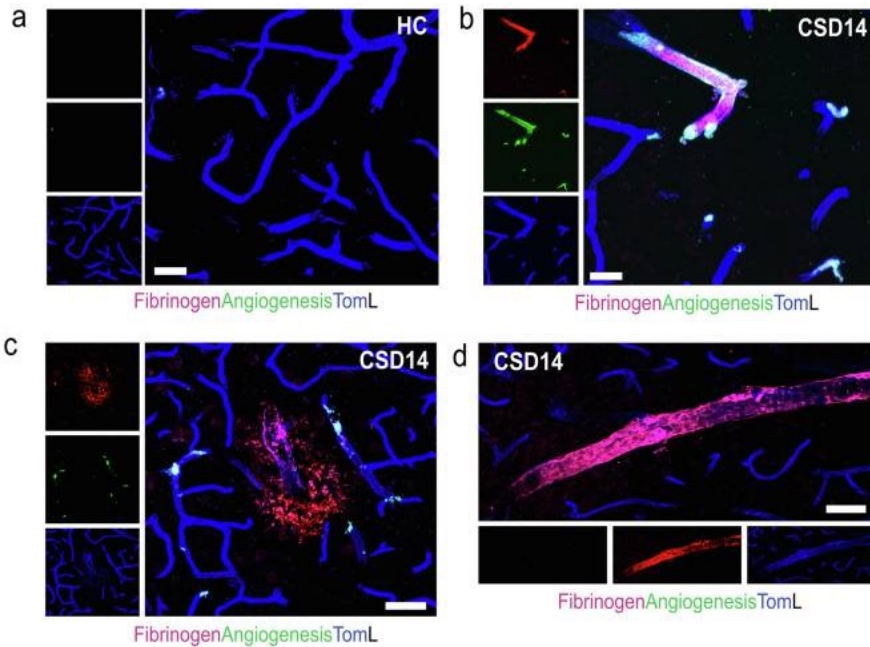
Y = -2



Sincha R., Lacadie C.M., Constable R.T., Seo D. Dynamic neuronal activity during stress signals resilient coping. PNAS, August 2, 2016, Vol. 113, no 31, P. 8837-8842.

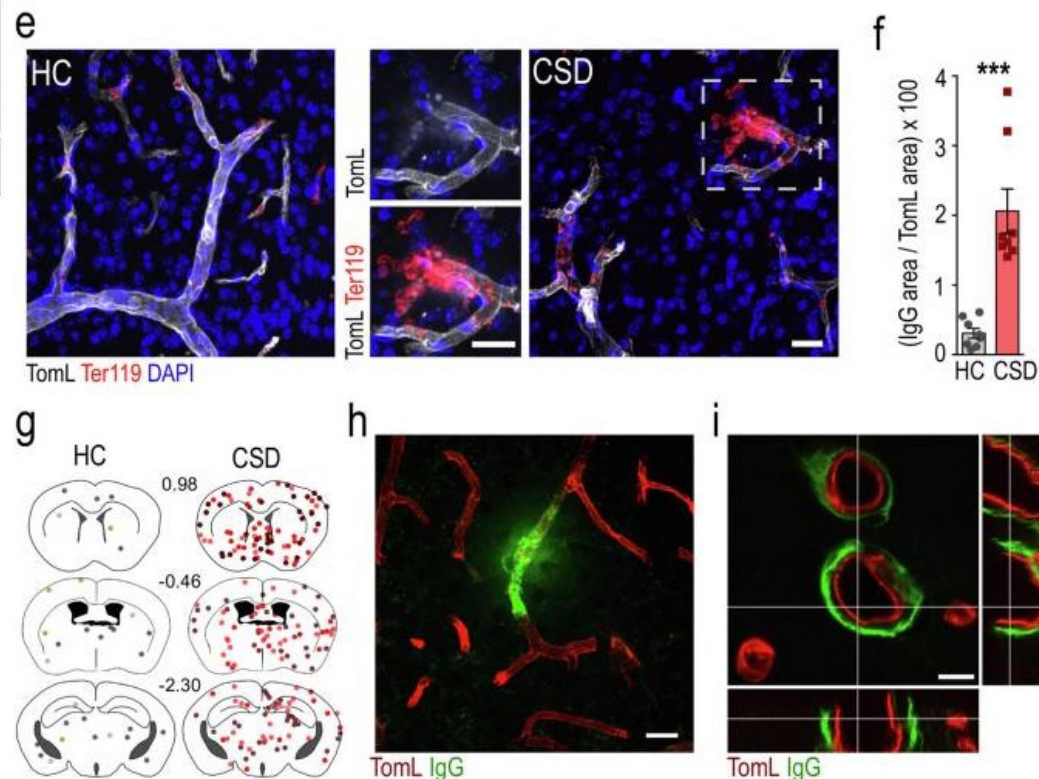
Отложение фибриногена, IgG, кровоизлияния и ангиогенез в мозге мышей при действии хронического стресса

Lehmann ML, Poffenberger CN, Elkahloun AG, Herkenham M. Analysis of cerebrovascular dysfunction caused by chronic social defeat in mice. *Brain Behav Immun.* 2020;88:735-747. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.030



a – минимальное отложение фибриногена и маркеров ангиогенеза у нестрессированных мышей;
 b – периваскулярное отложение фибриногена и ангиогенез у мышей, подвергшихся воздействию стресса;
 c – утечка паренхиматозного фибриногена, окруженного маркерами ангиогенеза у мышей, подвергшихся воздействию стресса;;
 d – периваскулярное накопление фибриногена с минимальным ангиогенезом в мозге у мышей, подвергшихся воздействию стресса.

e – сосудистая система мышей, окрашенных лектином с изолированными точечными кровоизлияниями: HC – в контроле; CSD – подвергнутых действию стресса;
 f – периваскулярное отложение фибриногена (существенно выше у CSD);
 g – анатомические места и распространенность точечных кровоизлияний у HC и CSD;
 h, i – утечка IgG за пределы сосудистой сети.

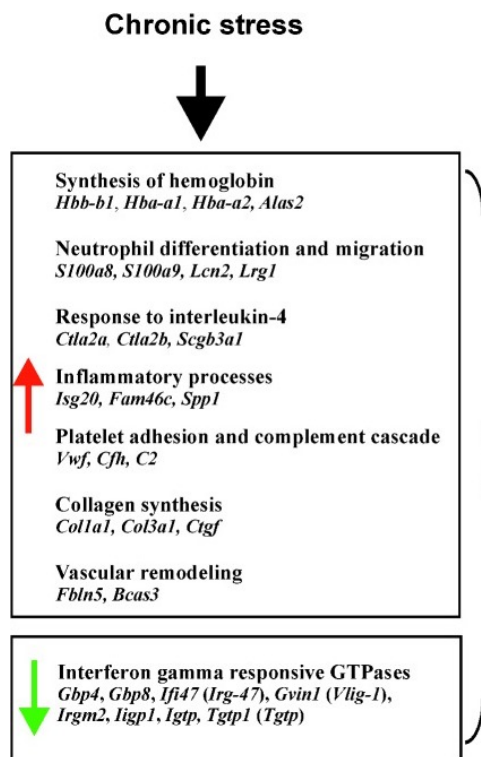


Citation: Stankiewicz AM, Goscik J, Majewska A, Swiergiel AH, Juszcak GR (2015) The Effect of Acute and Chronic Social Stress on the Hippocampal Transcriptome in Mice. PLoS ONE 10(11): e0142195. doi:10.1371/journal.pone.0142195

RESEARCH ARTICLE

The Effect of Acute and Chronic Social Stress on the Hippocampal Transcriptome in Mice

Adrian M. Stankiewicz¹, Joanna Goscik², Alicja Majewska³, Artur H. Swiergiel^{4,5}, Grzegorz R. Juszcak^{1*}



Possible vascular injury due to increased blood pressure

A

	Acute stress	8 d. of stress	13 d. of stress	13 d. of stress + 5 d. of recovery
Up-regulated	4	36	95	13
Down-regulated	88	11	12	6
Total	92	47	107	19

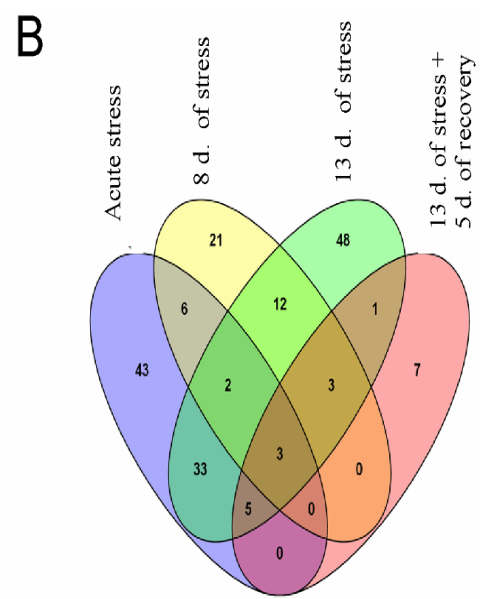
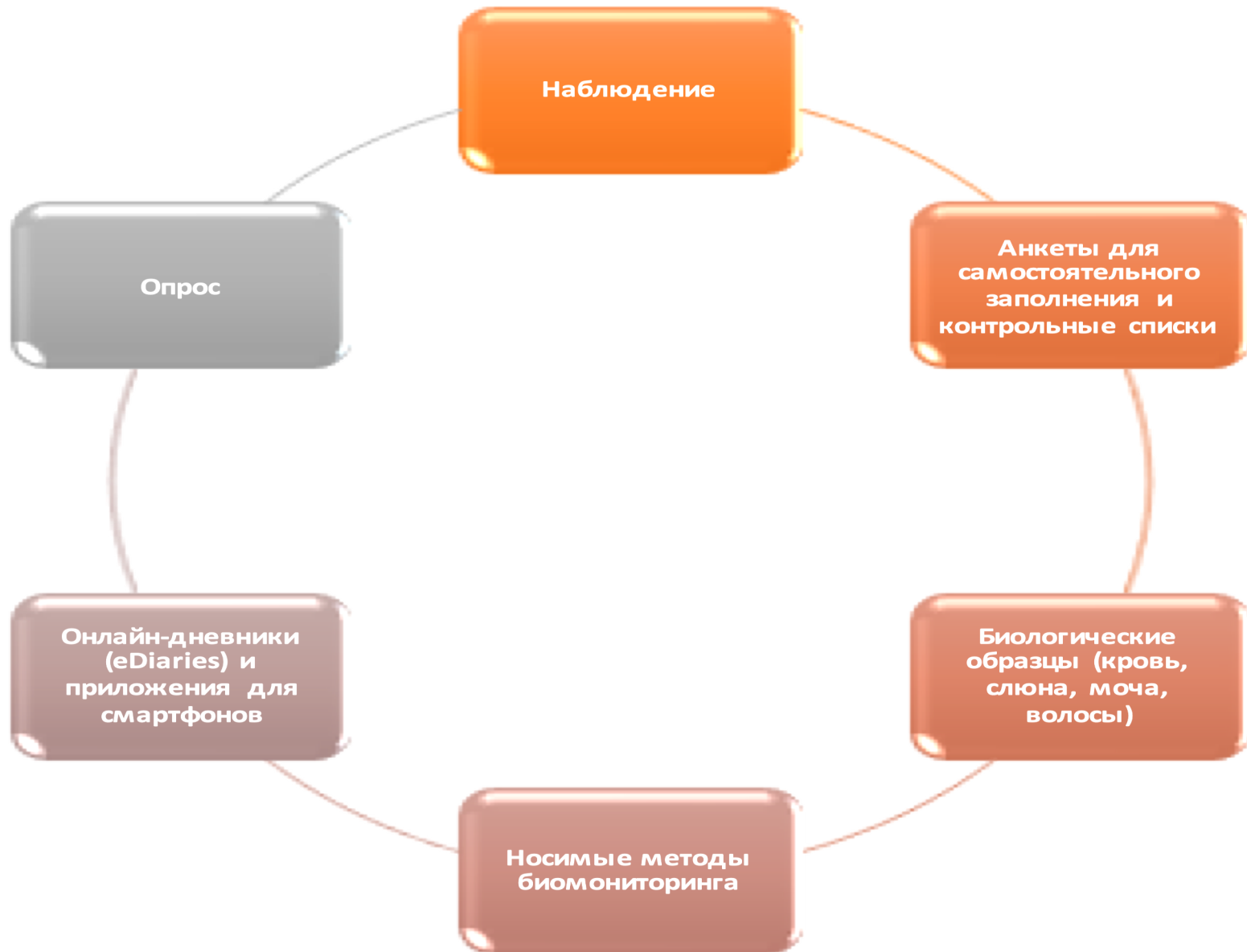


Fig 2. Summary of microarray data. A—total number of significantly regulated genes. B—Venn diagram showing differences and similarities in gene expression between different stress regimes. Each colored ellipse represents one treatment group. Numbers of genes common between treatment groups are depicted on intersections between ellipses.

Модели измерения стресса



Best practices for stress measurement: How to measure psychological stress in health research

Alexandra D Crosswell  and Kimberly G Lockwood 

Типы стресса по шкале времени.

Тип стресса	Определение	Актуальность для здоровья
Хронический стресс	Хронические стрессоры - это продолжительные угрожающие или сложные обстоятельства, которые нарушают повседневную жизнь и продолжаются в течение длительного периода времени (минимум один месяц).	Люди, находящиеся в состоянии хронического стресса, подвергаются большему риску хронических заболеваний, смертности и ускоренного биологического старения (Epel et al., 2018 ; Holt-Lunstad et al., 2015 ; Nyberg et al., 2013).
Жизненные события	Жизненные события - это ограниченные по времени и эпизодические события, которые включают существенную адаптацию к текущему образу жизни, например, увольнение, попадание в авткатастрофу или смерть любимого человека. Некоторые жизненные события могут быть положительными (например, женитьба, переезд на новое место), а некоторые становятся хроническими (например, инвалидность в результате автомобильной аварии).	Подверженность более стрессовым жизненным событиям связана с ухудшением психического здоровья в дополнение к развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и рака (Chida et al., 2008 ; Cohen et al., 2007 ; Stepptoe and Kivimäki., 2013).
Травматические жизненные события	Травматические жизненные события - это подкласс жизненных событий, при которых возникает угроза физической и / или психологической безопасности.	Переживание большого количества травмирующих событий на протяжении жизни неизменно связано с ухудшением здоровья и смертностью (Gawronski et al., 2014 ; Keyes et al., 2013 ; Krause et al., 2004 ; Rosengren et al., 2004).
Ежедневные неприятности (то есть ежедневные стрессоры)	Перебои или трудности, которые часто случаются в повседневной жизни, такие как незначительные ссоры, дорожное движение или рабочая перегрузка, и которые могут накапливаться сверхурочно, вызывая постоянное разочарование или подавленность.	Более сильная эмоциональная реакция на эти повседневные неприятности связана с ухудшением психического и физического здоровья (Almeida, 2005 ; Charles et al., 2013 ; Chiang et al., 2018 ; Sin et al., 2015).
Острый стресс	Кратковременное, событийное воздействие угрожающих или вызывающих раздражителей, вызывающих психологическую и / или физиологическую стрессовую реакцию, например публичное выступление.	Более высокая реактивность сердечно-сосудистой системы на острые стрессоры проспективно связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (Brosschot et al., 2005 ; Chida and Steptoe, 2010 ; Stepptoe and Marmot, 2005).

Шаги по выбору подходящей меры психологического стресса.

1. Определите тип (ы) стресса, который вы намереваетесь зафиксировать, исходя из вашего исследовательского вопроса и уникальности вашей выборки.
2. Определите временные рамки воздействия стрессора и то, как вы будете фиксировать объективное воздействие. В частности, для переменной воздействия вам может потребоваться разработать собственный показатель, основанный на уникальности вашей выборки.
3. Определите, какие типы стрессовых реакций вы можете оценить в плане вашего исследования (например, психологические, поведенческие, когнитивные, физиологические).
4. Определите жизненный этап, на котором возникает стрессор, и выберите меру, подходящую для этого конкретного жизненного этапа.
5. Определите дополнительные характеристики стрессора, которые важно уловить (например, серьезность, управляемость, цель стрессора) и то, как они будут оцениваться (например, объективный рецензент, отчет участника, априорный план исследования).
6. Рассмотрите окно оценки ваших измерений и выберите меры, соответствующие временным рамкам воздействия и / или реакции, которые вы собираетесь зафиксировать.
7. Ищите хорошо проверенные шкалы, отражающие эти аспекты. Обычно используют несколько шкал для определения различных аспектов воздействия стресса и реакции на стресс, а также диапазона типов стресса, которые могут иметь отношение к вашей выборке. Набор инструментов сети измерения напряжения предоставляет проверенные и тщательно отобранные меры стресса (<https://stresscenter.ucsf.edu/>).

Компьютерные программы

STRAIN (The Stress and Adversity Inventory)
LEDS (The Life Events and Difficulties Schedule)
PTSD Coach (mHealth)

Chronic Stress in Children and Adolescents: A Review of Biomarkers for Use in Pediatric Research

Eileen M. Condon, MSN, APRN, FNP-BC¹

Biological Research for Nursing
2018, Vol. 20(5) 473-496
© The Author(s) 2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1099800418779214
journals.sagepub.com/home/brn



Первичные медиаторы стрессовой реакции.

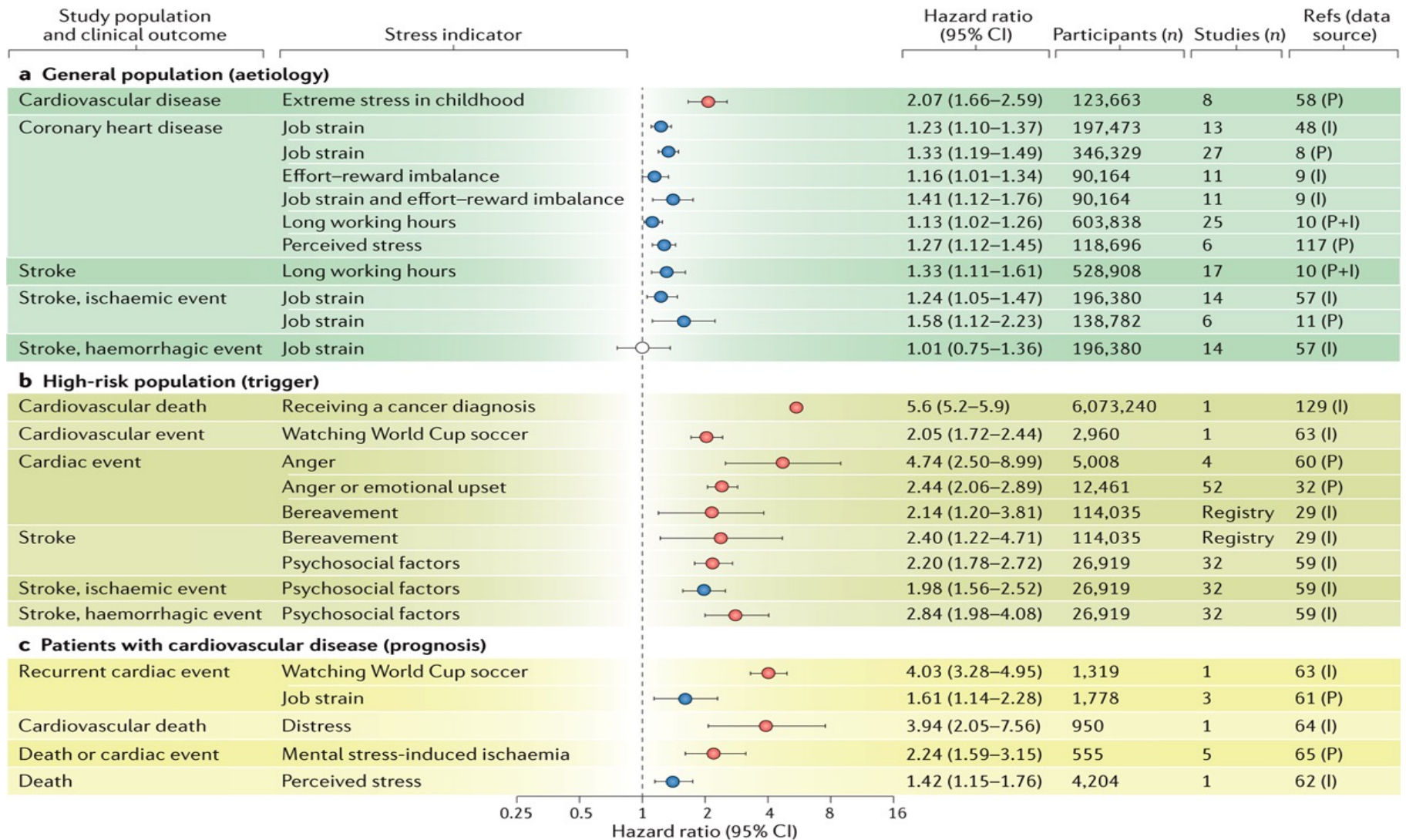
Бiomаркер	Измерение	Обзор функции биомаркера
Глюкокортикоиды		
Кортизол	Сыворотка, слюна, моча и волосы	Производится надпочечниками в ответ на активацию оси НРА, участвует в регуляции жидкости, воспалении, функционировании иммунной системы, метаболизме, транспорте глюкозы, аппетите, познании и воспроизводстве
Катехоламины		
Адреналин	Сыворотка и моча	Высвобождается мозговым веществом надпочечников в ответ на стресс; действует на скелетные мышцы, увеличивает частоту сердечных сокращений и уровень глюкозы
Норэпинефрин	Сыворотка и моча	Высвобождается симпатическими нейронами в ответ на стресс в СНС; регулирует сужение кровеносных сосудов и приток крови к органам с иннервацией симпатического нерва
Дофамин	Сыворотка и моча	Высвобождается мозговым веществом надпочечников и периферическими симпатическими нейронами в ответ на СНС; участвует в когнитивных, поведенческих и сердечно-сосудистых реакциях на стресс
Цитокины		
IL-6, IL-1β, TNF-α, цитокиновые панели	Сыворотка и слюна	Межклеточные белковые посланники иммунной системы, вырабатываемые локально иммунными клетками и органами, такими как мозг и печень; регулируют провоспалительные и противовоспалительные реакции на стресс

Замечка. Ось НРА = ось гипоталамус-гипофиз-надпочечников; IL = интерлейкин; СНС = симпатическая нервная система; TNF-α = фактор некроза опухоли-α.

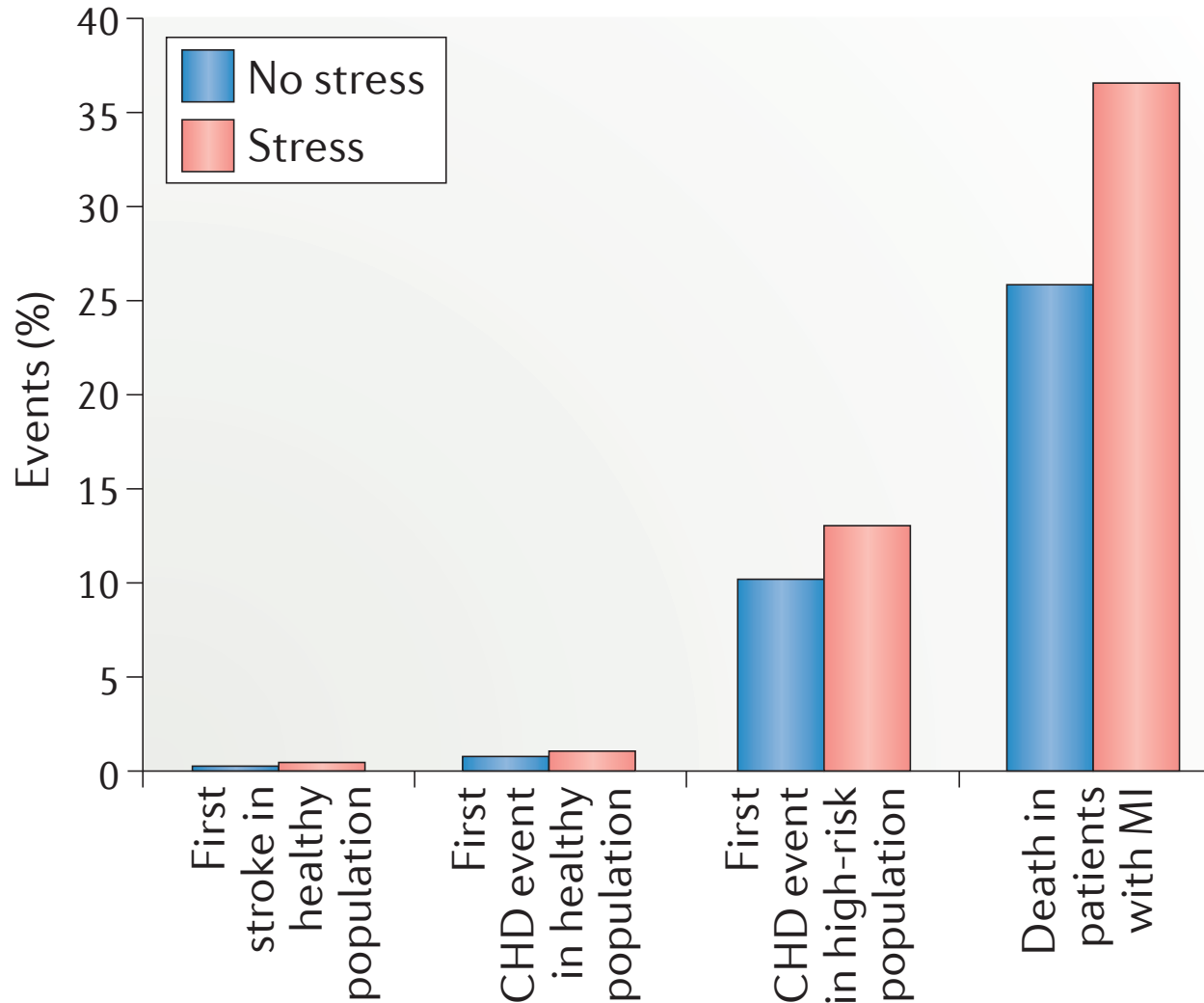
Бiomаркер	Измерение	Обзор функции биомаркера
Неврологический		
Объем / активность гиппокампа	MPT и фМРТ	Участвует в обучении и формировании памяти; также регулирует отрицательную обратную связь глюкокортикоидов в ответе оси НРА на стресс
Объем / активность миндалина	MPT и фМРТ	Участвует в кондиционировании страха и эмоциональной обработке
Иммунная		
C-реактивный белок	Сыворотка, слюна и моча	Белок синтезируется в печени; стимулируется воспалительными цитокинами и изменяется уровнем глюкокортикоидов
Фибриноген	Сыворотка и моча	Гликопротеин, продуцируемый печенью; участвует в агрегации тромбоцитов и эритроцитов, определяет вязкость плазмы
Секреторный IgA	Сыворотка, слюна и моча	Антитела в основном вырабатываются слизистыми оболочками кишечного тракта; защищает эпителий от вредных токсинов и микроорганизмов
Метаболический		
Инсулин	Сыворотка, слюна и моча	Гормон, вырабатываемый поджелудочной железой; участвует в метаболизме глюкозы
Глюкоза	Сыворотка, слюна и моча	Моносахарид синтезируется в печени и почках; основной источник энергии тела
Лептин	Сыворотка, слюна и моча	Гормон, выделяемый из жировой ткани; регулирует энергетический гомеостаз
α-амилаза	Сыворотка, слюна и моча	Фермент, вырабатываемый слюнными железами; инициирует переваривание углеводов и крахмалов.
Липиды	Сыворотка, слюна	Липопротеины (ЛПВП и ЛПНП) и триглицериды, отвечающие за транспорт холестерина и пищевых жиров
Сердечно-сосудистые и респираторные		
Артериальное давление	Сфигмоманометр	Отражает силу, оказываемую кровью на стенки кровеносных сосудов во время систолы и диастолы; повышенная реакция сосуда на стресс
Частота сердцебиения	Артериальная пульсация	Количество пальпаций, сделанных сердцем за указанный промежуток времени; повышенная реакция сосуда на стресс
Изменчивость сердечного ритма	ЭКГ	Вариация временного интервала между пальпациями сердца; отражает активность ВНС
ЮАР	ЭКГ	Изменение частоты сердечных сокращений, возникающее во время дыхательного цикла; индикатор тонуса блуждающего нерва
Антропометрический		
ИМТ	Рост и вес	Измерение веса относительно роста; оценка процентного содержания жира в организме на основе возрастных и гендерных стандартов
Обхват талии	Обхват талии	Измерение расстояния вокруг живота; оценка абдоминального ожирения

Замечка. ВНС = вегетативная нервная система; ИМТ = индекс массы тела; fMRA = функциональная магнитно-резонансная томография; ЛПВП = липопротеины высокой плотности; НРА = гипоталамус-гипофиз-надпочечники; IgA = иммуноглобулин; ЛПНП = липопротеины низкой плотности; MPT = магнитно-резонансная томография; RSA = аритмия дыхательного синуса; СНС = симпатическая нервная система.

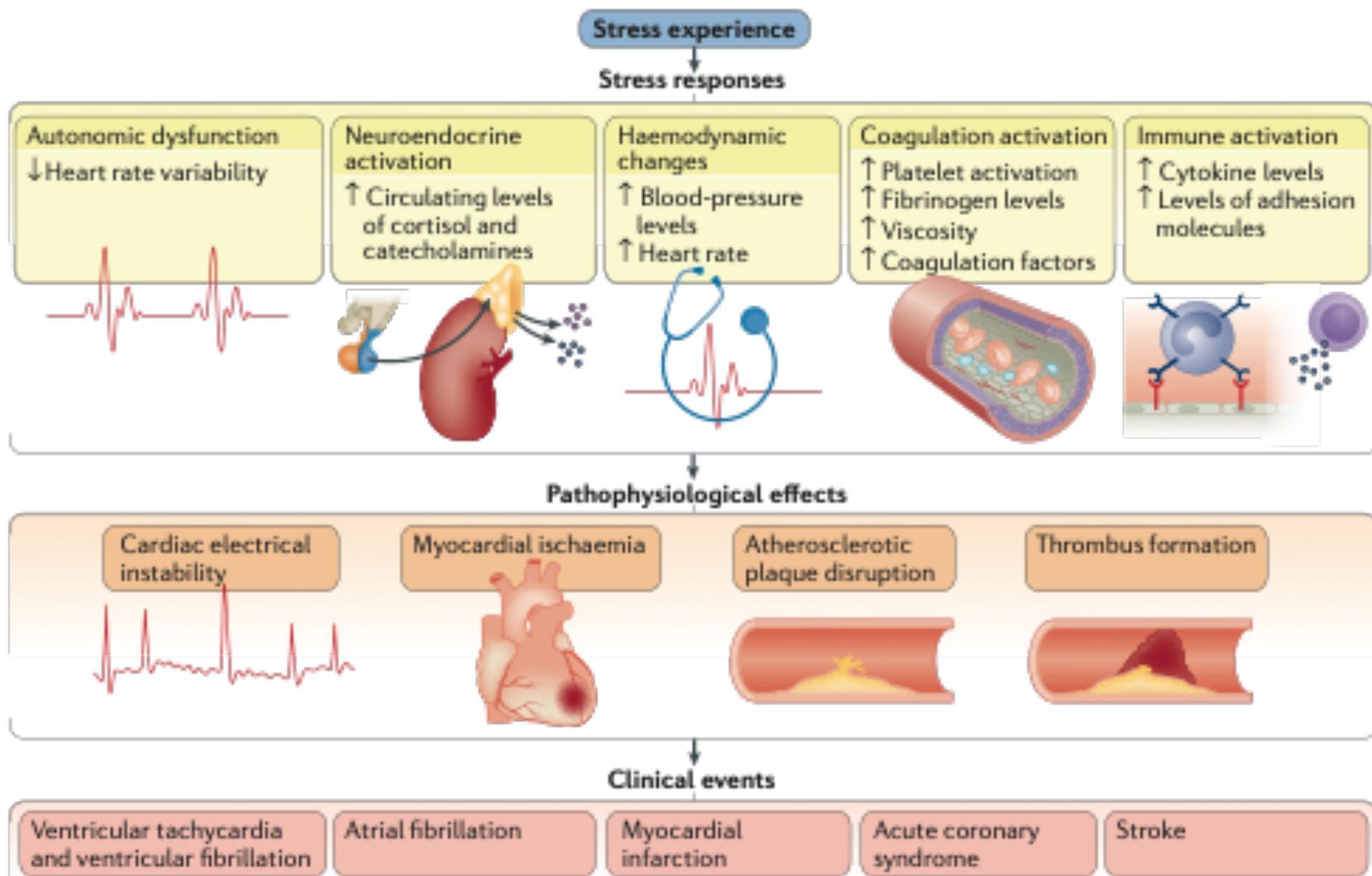
Исследования стресса как фактора риска и прогностического фактора сердечно-сосудистых заболеваний



Различие рисков между группами подверженными и не подверженными стрессу



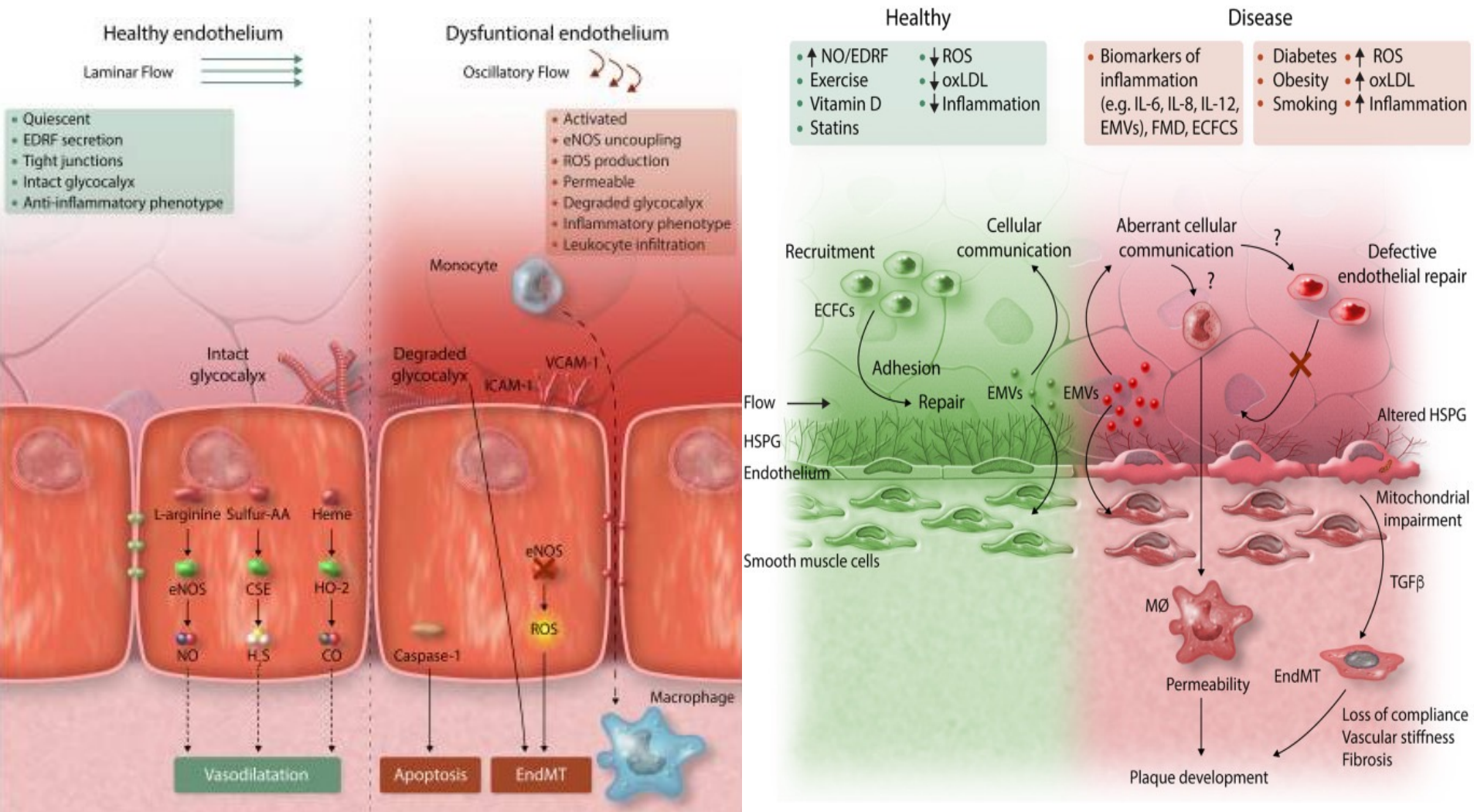
Схематическая модель физиологических реакций и патофизиологических эффектов стресса



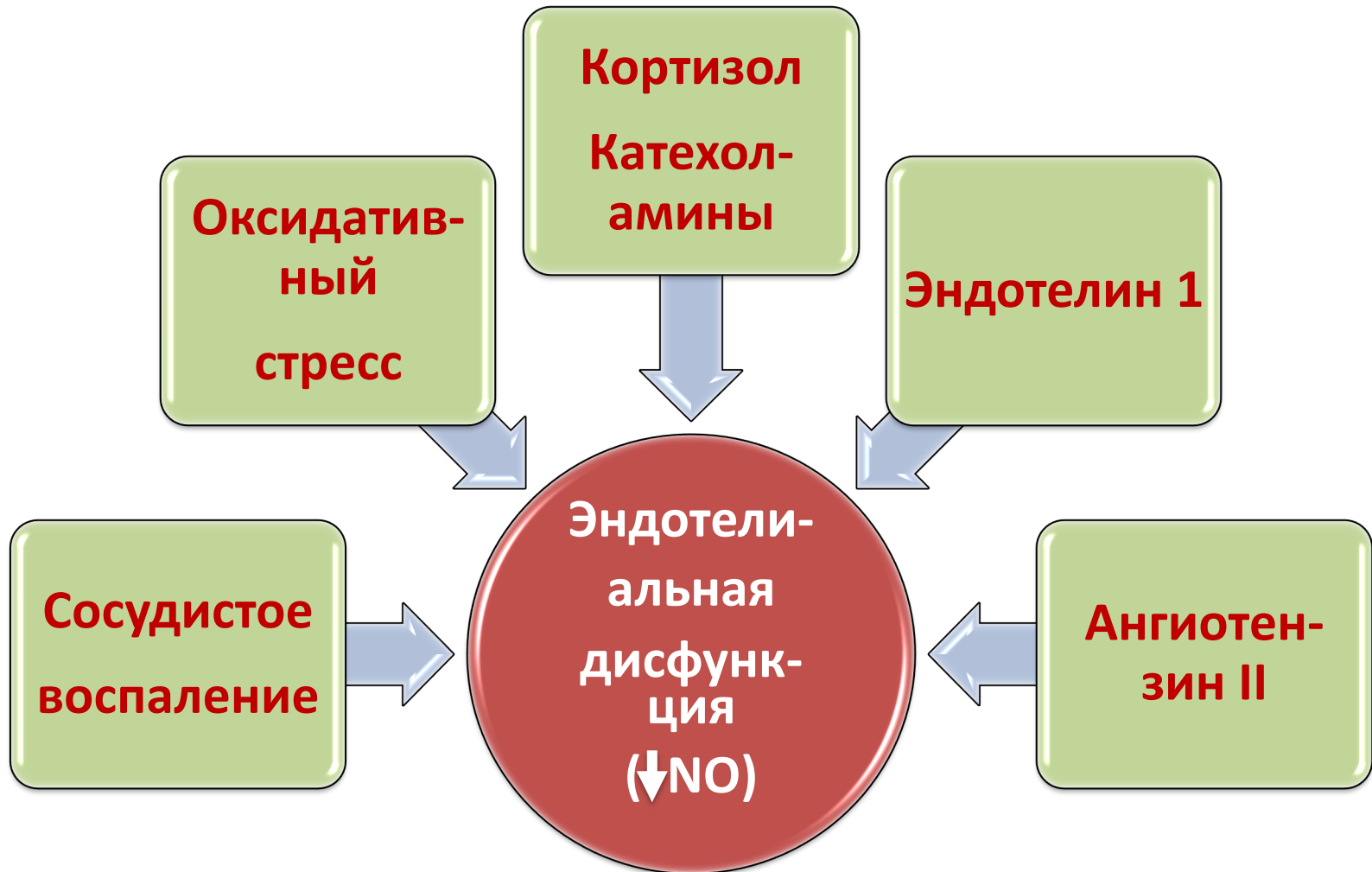
Патофизиологические механизмы действия хронического стресса

Увеличение продукции свободных радикалов	<p>E.A. Salem, S.M. Ebrahim. Psychosocial work environment and oxidative stress among nurses. <i>J Occup Health</i>. 2018 Mar 20; 60(2): 182–191.</p> <p><u>M. Xin, X. Jin, X. Cui</u> Dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevents vascular aging in mice under chronic stress: Modulation of oxidative stress and inflammation. <i>Chem Biol Interact</i>. 2019 Dec 1;314:108842. doi: 10.1016/j.cbi.2019.108842. Epub 2019 Oct 2.</p>
Избыточная секреция глюкокортикоидов (нарушение мозговой микроциркуляции, повышение производства ЭТ-1)	<p><u>S. Vyas, A.J. Rodrigues, J.M. Silva</u> et al. Chronic Stress and Glucocorticoids: From Neuronal Plasticity to Neurodegeneration. <i>Neural Plast</i>. 2016;2016:6391686. doi:10.1155/2016/6391686.</p> <p>Balkaya M., Prinz V., Custodis F. et als. Stress worsens endothelial function and ischemic stroke via glucocorticoids. <i>Stroke</i>. 2011 Nov;42(11):3258-64.</p>
Чрезмерная активность симпатического отдела ВНС	<p>Brainin M, Dachenhausen A. Psychosocial distress, an underinvestigated risk factor for stroke. <i>Stroke</i> 2013;44: 305–6.</p> <p>Hering D., Lachowska K., Schlaich M. Role of the Sympathetic Nervous System in Stress-Mediated Cardiovascular Disease. <i>Curr Hypertens Rep</i>. 2015 Oct;17(10):80. doi: 10.1007/s11906-015-0594-5.</p>
Активация сосудистого воспаления (рост содержания СРБ)	<p><u>M. Fioranelli, A.G. Bottaccioli, F. Bottaccioli, M. Bianchi, M. Rovesti, M.G. Rocchia</u>. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrinology-Based. <i>Front Immunol</i>. 2018 Sep 6;9: 2031. doi: 10.3389/fimmu.2018.02031.</p>
Изменение функций иммунной системы	<p><u>A.G. Bottaccioli, F. Bottaccioli, A. Minelli</u>. Stress and the psyche-brain-immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrinology: a concise review <i>Ann N Y Acad Sci</i>. 2019 Feb;1437(1):31-42. doi: 10.1111/nyas.13728. Epub 2018 May 15.</p>
Активация процессов тромбообразования	<p>Austin AW, Wissmann T, von Känel R. Stress and hemostasis: an update. <i>Semin Thromb Hemost</i> 2013;39:902–12.</p> <p>von Känel R. Acute mental stress and hemostasis: when physiology becomes vascular harm. <i>Thromb Res</i> 2015;135 (Suppl. 1):S52–5.</p>
Нарушение синтеза NO эндотелием сосудов	<p><u>A. Kumar, P. Chanana</u>. Role of Nitric Oxide in Stress-Induced Anxiety: From Pathophysiology to Therapeutic Target <i>Vitam Horm</i>. 2017; 103:147-167. doi: 10.1016/bs.vh.2016.09.004.</p>
Влияние на экспрессию генов	<p>Stankiewicz AM, Goscik J, Swiergiel AH, Majewska A, Wieczorek M, Juszczak GR, Lisowski P. Social stress increases expression of hemoglobin genes in mouse prefrontal cortex. <i>BMC Neurosci</i>. 2014 Dec 4;15:130. doi: 10.1186/s12868-014-0130-6.</p> <p>Zhu, L.-J. et al. Hippocampal nuclear factor kappa B accounts for stress-induced anxiety behaviors via enhancing neuronal nitric oxide synthase (nNOS)-carboxy-terminal PDZ ligand of nNOS-Dexas1 coupling. <i>J. Neurochem.</i>, 2018;146: 598-612. https://doi.org/10.1111/jnc.14478</p>

Физиологическая и нарушенная функция эндотелия



Формирование эндотелиальной дисфункции при действии хронического психосоциального стресса



ВЫВОДЫ

1. Стресс может выступать в роли триггера известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
2. Действие хронического психосоциального стресса способствует запуску процессов эндотелиальной дисфункции, что может являться независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Благодарим за внимание!

