

УДК 616-092.9

# Влияние социально-изоляционного стресса на половые различия возрастных изменений чувствительности сосудов к аргинин-вазопрессину и экспрессию вазопрессиновых и глюкокортикоидных рецепторов в аорте и миокарде крыс

Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

В современном обществе социальные и демографические изменения привели к увеличению распространённости одиночества и социальной изоляции, особенно среди лиц пожилого возраста. Преклонный возраст, как и психосоциальный хронический стресс, являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. **Цель исследования** – изучение влияния социально-изоляционного стресса на половые различия возрастных изменений чувствительности сосудов к аргинин-вазопрессину (AVP) и экспрессию вазопрессиновых и глюкокортикоидных рецепторов в аорте и миокарде крыс.

**Методы исследования.** Социально-изоляционный стресс моделировали путем изоляции крыс в отдельные клетки с 22-го по 24-й месяцы жизни включительно. Силу сокращения изолированных сосудов оценивали в изометрическом режиме на 4-канальном миографе (Danish Myo Technology, модель Multi Myograph System – 620M). Экспрессию генов оценивали при помощи ПЦР-анализа.

**Результаты.** Установлено, что у старых (24 мес) крыс наблюдается значительный рост силы сократительного ответа на воздействие AVP, причем, в отличие от самцов, у самок увеличивается не только сила, но и длительность индуцированной тонической реакции. Отмечено, что чувствительность аорты, как молодых, так и старых самок по отношению к действию AVP была в 2,7 и 2,2 раза выше, чем у самцов соответственно. В сосудах выявлены половые различия возрастных изменений профиля экспрессии вазопрессиновых рецепторов 1-го типа (V1AR): уровень мРНК у старых самок снижается в 1,4 раза, у старых самцов, напротив, возрастает в 2 раза по сравнению с показателями молодых крыс. Установлено, что независимо от пола у старых крыс в правом и левом предсердиях значительно возрастает экспрессия гена глюкокортикоидных рецепторов (GR), где локализованы важнейшие регуляторы прохождения электрического импульса между предсердиями и желудочками. Социально-изоляционный стресс не оказывал существенного влияния на возрастные изменения реактивности сосудов в ответ на действие AVP и уровень экспрессии генов V1AR и GR. Установлено, что длительный хронический стресс приводил к значительному повышению экспрессии V1AR в сердце старых самцов и, напротив, к снижению у старых самок крыс. Изоляционный стресс старых крыс у самок приводил к снижению, а у самцов – к повышению экспрессии гена GR в левом желудочке.

**Заключение.** Одним из механизмов агонист-индуцированного усиления вазоконстрикторной реакции сосудов старых самцов крыс является высокий уровень экспрессии гена AV1AR. Выраженная по силе и продолжительности сократительная реакция сосудов старых самок на фоне снижения экспрессии гена AV1AR, позволяет предположить, что у них важную роль в регуляции тонуса сосудов играет Rho-киназный каскад, активация которого может влиять не только на силу, но и на кинетику сократительного ответа. Связанное с возрастом увеличение экспрессии гена GR в предсердиях старых крыс самцов и самок может быть одним из механизмов нарушения сердечного ритма и гемодинамики. Негативное влияние социально-изоляционного стресса проявляется в большей мере на сердце старых крыс.

**Ключевые слова:** возраст; крысы; половой диморфизм; аорта; сердце; сократимость; экспрессия генов; мРНК; рецепторы; аргинин-вазопрессин.

**Для цитирования:** Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф. Влияние социально-изоляционного стресса на половые различия возрастных изменений чувствительности сосудов к аргинин-вазопрессину и экспрессию вазопрессиновых и глюкокортикоидных рецепторов в аорте и миокарде крыс. *Патогенез.* 2022; 20(1): 42-51

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.01.42-51

**Для корреспонденции:** Кожевникова Любовь Михайловна, e-mail: lubovmih@yandex.ru

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках темы Государственного Задания № FGFU-2022-0008.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 31.01.2022

# Effect of social isolation stress on sex differences in age-related changes of vascular sensitivity to arginine vasopressin and expression of vasopressin and glucocorticoid receptors in the rat aorta and myocardium

Kozhevnikova L.M., Sukhanova I.F.

Institute of General Pathology and Pathophysiology,  
Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

*In the modern society, social and demographic changes have increased the prevalence of loneliness and social isolation, especially among senior people. Old age and chronic psychosocial stress are independent risk factors for cardiovascular disease. The aim was to study the effect of social isolation stress on sex differences in age-related changes of vascular sensitivity to arginine-vasopressin (AVP) and the expression of vasopressin and glucocorticoid receptors in the rat aorta and myocardium.*

**Methods.** Social isolation stress was modeled by isolating rats in individual cages from the age of 22 months through 24 months. The contraction force of isolated blood vessels was measured in the isometric mode with a four-channel myograph (Danish Myo Technology, Multi Myograph System – 620M). Gene expression was assessed by the PCR analysis.

**Results.** In old (24 months) rats, the strength of the contractile response to AVP was significantly increased. As distinct from males, in females, not only the contraction force but also the duration of AVP-induced tonic reaction was increased. In both young and old females, the aorta sensitivity to AVP was 2.7 and 2.2 times higher than in males, respectively. Blood vessels showed sex differences in the age-related changes of the vasopressin receptor V1 (V1AR) expression profile: in old females, the mRNA level was decreased 1.4 times, while in old males, in contrast, mRNA was twofold increased compared to young rats. In old rats, regardless of the gender, the glucocorticoid receptor (GR) gene expression was significantly increased in right and left atria, the area of the most important regulators of the electrical pulse passage between the atria and the ventricles. Social isolation stress had no significant effect on the age-related changes in vascular reactivity to AVP and the V1AR and GR gene expression. Prolonged, chronic stress induced a significant increase in the cardiac V1AR expression in old male rats and, on the contrary, a decrease in old females. Isolation stress in old females induced a decrease, while in old males, it induced an increase in the left ventricular GR gene expression.

**Conclusion.** One of the mechanisms for the increased agonist-induced vasoconstrictor response in old male rats is a high level of AV1AR gene expression. The stronger and more lengthy vasoconstrictor reaction of old female rats associated with the decreased AV1AR gene expression suggests that the Rho-kinase cascade plays a significant role in their regulation of vascular tone, since the cascade activation can influence not only the contraction force but also its kinetics. The age-related increase in the atrial GR gene expression in old male and female rats may be a mechanism underlying disorders of both the heart rhythm and hemodynamics. The adverse impact of social isolation stress is more pronounced in the heart of old rats.

**Keywords:** age; rats; sexual dimorphism; aorta; heart; contractility; gene expression; mRNA; receptors; arginine vasopressin.

**For citation:** Kozhevnikova L.M. Sukhanova I.F. [Effect of social isolation stress on sex differences in age-related changes of vascular sensitivity to arginine vasopressin and expression of vasopressin and glucocorticoid receptors in the rat aorta and myocardium]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(1): 42-51 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.01.42-51

**For correspondence:** Kozhevnikova Lyubov Mikhailovna, e-mail: lubovmih@yandex.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The work was carried out as part of a state assignment #FGFU-2022-0008.

**Received:** 31.01.2022

## Введение

С каждым годом в мире увеличивается число людей старше 65 лет, и борьба с возраст-ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями приобретает большое социальное и медицинское значение. В процессе старения организма в сосудах и сердце происходят значительные изменения, которые вносят существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний — главной причины смертности во всем мире. Долгое время считалось, что мужчины и женщины физиологически схожи, и это понятие привело к тому, что прогнозирование развития сердечно-сосудистых заболеваний и принципы их лечения были одинаковыми у женщин и мужчин. В настоящее время получены фундаментальных доказательства половых различий как при нормальном функционировании сердечно-сосудистой системы, так и при патологических состояниях [1-4].

Многие процессы, ответственные за поддержание нормального функционирования сердечно-сосудистой системы, опосредованы рецепторами, сопряженными

ми с G-белками (G-protein-coupled receptors, GPCRs), и имеют явные половые различия. Установлено, что мужчины предрасположены к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз и гипертонию, в более раннем возрасте по сравнению с женщинами, что связывают с защитной функцией эстрогенов [5, 6]. В частности, у женщин эндотелиальная дисфункция возникает более чем на десять лет позже, чем у мужчин [7, 8].

Хотя эстрогены рассматриваются как женские половые гормоны, а андрогены — как мужские, передача сигналов от рецепторов эстрогена и андрогена регулирует множество физиологических процессов как у женщин, так и у мужчин. Поскольку половые гормоны оказывают защитное действие на функцию сердечно-сосудистой системы, полагают, что в старости их снижение в крови, особенно эстрогенов у женщин, может привести к усилению GPCR-опосредованных сигнальных каскадов в сосудах и миокарде [9, 10].

В современном обществе социальные и демографические изменения привели к увеличению распро-

странности одиночества и социальной изоляции, особенно среди лиц пожилого возраста. Доказано, что психосоциальный хронический стресс является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [11–15]. Основными нейроэндокринными системами, принимающими участие в реализации стресса являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (НРА) и симпатoadреналовая системы. Показано, что у одиноких людей активация оси НРА является постоянным признаком, тогда как связь между одиночеством и повышенным уровнем циркулирующих катехоламинов не очевидна [16]. Глюкокортикоиды реализуют свое действие посредством быстродействующих негеномных и медленнодействующих геномных механизмов через глюкокортикоидные рецепторы (GR). GR принадлежат к суперсемейству ядерных рецепторов и являются факторами транскрипции генов многочисленных белков, регулирующих энергетический и кальциевый обмен, противовоспалительный и иммунный ответ, сократимость сосудов и миокарда [17–19].

Считалось, что пожилые люди более чувствительны к социально-изоляционному стрессу, чем люди моложе 60 лет. Однако масштабные исследования последних лет ставят под сомнение данное предположение [14, 15, 20]. Ранее нами было показано, что в аорте 12-месячных крыс самцов (приблизительное соответствие 35–40 годам человеческого возраста) снижение экспрессии гена GR, вызванное социально-изоляционным стрессом, приводит к уменьшению экспрессии генов вазопрессиновых (V1AR) и ангиотензиновых (AT1AR) рецепторов, и как следствие к развитию гипореактивности сосудов к действию агонистов этих рецепторов [21]. При этом стресс не оказывал существенного влияния на возрастные изменения функциональной активности и экспрессии генов эндотелиновых и серотониновых рецепторов. В настоящее время хорошо изучена роль ренин-ангиотензиновой системы в развитии возрастных изменений сократительной активности сосудов и миокарда и значительно меньше данных о влиянии вазопрессиновой системы на формирование адаптивных и патофизиологических процессов у старых животных. **Целью** данной работы было изучение влияния социально-изоляционного стресса на половые различия возрастных изменений чувствительности сосудов к аргинин-вазопрессину и экспрессию вазопрессиновых и глюкокортикоидных рецепторов в аорте и миокарде крыс.

## Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на беспородных крысах (самцах и самках) в возрасте 4 и 24 мес. Содержание лабораторных животных и эксперименты с ними проведены в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals», правилами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в эксперименте, и тре-

бованиями Директивы Совета ЕС «О сближении законов, постановлений и административных положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (86/609/ЕЕС), национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Данное исследование проводилось в соответствии рекомендаций Этического комитета института общей патологии и патофизиологии, и было утверждено Комитетом по этике (протокол № 1а от 02.10.2020).

Включенные в исследование животные были распределены на шесть групп: 1-я группа – самки в возрасте 4 мес ( $n = 10$ ); 2-я группа – самки в возрасте 24 мес ( $n = 10$ ); 3-я группа – самки в возрасте 24 мес, из которых последние 3 месяца животные были изолированы друг от друга в отдельные клетки (изоляционный стресс,  $n = 10$ ); 4-я группа – самцы 4 мес ( $n = 10$ ); 5-я группа – самцы в возрасте 24 мес ( $n = 10$ ); 6-я группа – самцы в возрасте 24 мес + изоляционный стресс ( $n = 10$ ).

Крыс декапитировали под наркозом (использовали 25% раствор уретана 4 мл/кг) и извлекали образцы грудного отдела аорты и сердца для проведения физиологических и молекулярно-биологических исследований. Изменения сократимости изолированных колец аорты в ответ на воздействие вазоактивных соединений оценивали в изометрическом режиме на 4-канальном миографе (Danish Myo Technology, модель Multi Myograph System – 620M).

Сосуды нарезали на кольца шириной 2–2,5 мм и крепили на держателях в камерах с раствором Кребса-Хенселейта, аэрируемым карбогеном (5%  $\text{CO}_2$  в  $\text{O}_2$ ). Состав раствора Кребса-Хенселейта в мМ: NaCl – 121; KCl – 4,69;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 1,1;  $\text{NaHCO}_3$  – 23,8;  $\text{MgSO}_4$  – 1,6;  $\text{CaCl}_2$  – 1,6; ЭДТА – 0,032; D-глюкоза – 8. После достижения в камерах миографа температуры раствора  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  кольца сосудов растягивали радиально до оптимального диаметра просвета, соответствующего 90% пассивного диаметра сосуда при 100 мм рт.ст. После процедуры растяжения и последующего периода стабилизации в течение 60 мин жизнеспособность сосудов проверяли с помощью 1 мкМ фенилэфрина. Сохранность эндотелия тестировали с помощью 10 мкМ карбахола. В экспериментах на изолированных сосудах использовали агонисты рецепторов: фенилэфрин ( $\alpha 1$ -AR), карбахол (M- и N-холинорецепторов) и аргинин-вазопрессин (V1AR) (Sigma, США).

Результаты обрабатывали в Microsoft Excel с использованием количественных данных силы сокращения сосудов (mN), экспортированных из программного обеспечения миографа (LabChartPro).

**Выделение тотальной РНК.** Отмытые от крови охлажденным физиологическим раствором натрия хлорида ( $0-4^\circ\text{C}$ ) фрагменты аорты и сердца помещали в раствор RNeasy lysis buffer (США, Ambion) и хранили до выделения РНК при температуре  $-20^\circ\text{C}$ . Ткани, извлеченные из раствора RNeasy lysis buffer, гомогенизировали в жидком азоте с помощью фарфоровой ступки. Выделение РНК

из образцов проводили с помощью набора GeneJET™ («Thermo Fisher Scientific», США) согласно протоколу производителя. Концентрацию тотальной РНК в образцах определяли на спектрофотометре NanoDrop® ND-1000 («Thermo Fisher Scientific Inc.», США). Выделенную РНК для предотвращения контаминации геномной ДНК обрабатывали ДНКазой I («Thermo Fisher Scientific Inc.», США) согласно протоколу производителя.

**Синтез кДНК.** Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием гексамерных Random праймеров и обратной транскриптазы набора RevertAid™ H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit («Thermo Fisher Scientific Inc.», США) в соответствии с протоколом производителя. Синтезированную кДНК хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

**Полимеразную цепную реакцию в реальном времени (ПЦР-РВ)** проводили с помощью набора qPCRmix-NS («Евроген», Россия) на амплификаторе CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США). Для ПЦР-РВ использовали праймеры производителя ООО «ДНК-Синтез» (Россия). В качестве гена «домашнего хозяйства» применяли  $\beta$ -актин. Уровень экспрессии мРНК  $\beta$ -актина между сравниваемыми группами в условиях наших экспериментов оставался неизменным. Отрицательные контроли были поставлены согласно общепринятым стандартам к отрицательным контролям при проведении количественной ПЦР: для исключения контаминации реагентов реакция была запущена без фрагментов кДНК; для исключения контаминации кДНК геномной ДНК реакция была запущена с образцом тотальной РНК.

**Обработку результатов ПЦР-РВ** проводили в программе Microsoft Excel с использованием алгоритма  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ .

**Статистика.** Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism 5. Для сравнения средних значений и статистических различий между группами использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с последующими апостериорными тестами Тьюки. Для сравнения средних значений и статистических различий между двумя группами использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Результаты выражали в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Расхождения считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Установлено, что у старых крыс обоего пола повышается чувствительность аорты к вазоконстрикторному действию аргинин-вазопрессина (AVP, 10 nM). AVP-индуцированный прирост силы сокращения изолированных колец аорты старых самок и самцов возрастал соответственно в 1,4 и в 1,6 раза по сравнению с аналогичной реакцией сосудов молодых крыс (рис. 1, а).

Важно отметить, что независимо от возраста крыс величина вазоконстрикторной реакции аорты самок на

воздействие AVP значительно превышала реакцию сосудов самцов. Так, в ответ на воздействие AVP прирост силы сокращения изолированных колец аорты молодых самок составлял  $14,7 \pm 1,5$  mN, а аорты молодых самцов –  $5,9 \pm 0,9$  mN ( $p < 0,001$ ). Сила AVP-индуцированного сокращения сосудов старых самок составляла  $20,8 \pm 1,8$  mN, а сосудов старых самцов –  $9,4 \pm 1,1$  mN ( $p < 0,01$ ). Следовательно, чувствительность аорты, как молодых, так и старых самок по отношению к действию AVP была соответственно в 2,7 и 2,2 раза выше, чем у самцов (рис. 1, а;  $p < 0,01$ ). Социально-изоляционный стресс у старых крыс обоего пола не оказывал существенного влияния на величину сократительной реакции сосудов по отношению к действию AVP.

Отмечено, что у самок крыс при старении сосудов возрастает не только их чувствительность к действию агониста V1AR, но и изменяется кинетика сократительного ответа. Если кривая AVP-индуцированного сокращения изолированных колец аорты молодых самок имеет куполообразный вид, то кривая реакции старых сосудов характеризуется крутым подъемом и выходом на «плато», после чего она в течение длительного времени удерживается на высоком уровне (рис. 1, б). Кинетика сократительного ответа аорты старых самцов существенно не изменялась (рис. 1, в). Эти данные свидетельствуют о том, что сократительная реакция сосудов старых самок по отношению к вазоконстрикторному действию AVP значительно превышает таковую у молодых крыс, как по силе, так и по продолжительности.

Установлено, что в процессе старения уровень экспрессии гена вазопрессиновых рецепторов *V1A-muna* в аорте старых самок снижается в 1,4 раза, в то время как в аорте старых самцов, напротив, возрастает в 2 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичными показателями у молодых крыс (рис 2, а). При этом, изоляционный стресс не влиял на динамику возрастных изменений экспрессии гена *V1AR* в сосудах крыс обоего пола.

Показано, что в аорте старых самок, как стрессированных, так и нестрессированных, уровень мРНК *GR* не отличался от показателей в сосудах молодых крыс (рис 2, б). В отличие от самок, в аорте старых самцов длительная изоляция приводила к увеличению уровня мРНК *GR* (рис 2, б).

Установлено, что в сердце старых самок крыс снижается уровень мРНК *V1AR* в левом предсердии, в то время в сердце старых самцов значительно повышается экспрессия гена *V1AR* в правом предсердии (рис. 3). Выявлены половые различия влияния социально-изоляционного стресса на возрастные изменения экспрессии гена *V1AR* в сердце крыс. Так, у стрессированных старых самок в левом желудочке и левом предсердии наблюдается выраженное снижение уровня мРНК *V1AR* (рис. 3, а), а у самцов, напротив, значительно повышение, как в предсердиях, так и левом желудочке по сравнению с аналогичными показателями в сердцах молодых и старых нестрессированных крыс (рис. 3, б).

В предсердиях старых самок и самцов крыс выявлен значительный рост экспрессии гена *GR* (рис. 3, в, г). Социальная изоляция не приводила к дополнительному росту уровня мРНК *GR* в предсердиях старых самок. В то же время в предсердиях старых самцов было обнаружено значительное снижение уровня экспрессии гена *GR*. Кроме того, изоляция самок приводила к снижению, а самцов – к повышению экспрессии гена *GR* в левом желудочке старых крыс (рис. 3 в, г).

### Обсуждение

Роль вазопрессиновой системы в регуляции поведенческих реакций в формировании ответа при стрессовых и шоковых состояниях достаточно хорошо изучена, однако практически отсутствуют данные о по-

ловом диморфизме возрастных изменений регуляции функциональной активности магистральных сосудов и сердца. В настоящем исследовании было установлено, что в старости независимо от пола животного возрастает чувствительность аорты по отношению к вазоконстрикторному действию AVP. Важно отметить, что изначально величина AVP-индуцированного сократительного ответа сосудов молодых самок значительно выше реакции молодых самцов крыс, и с возрастом эти различия сохраняются. Выявленные различия могут быть обусловлены как изменением профиля экспрессии *V1AR*, так и уровнем вазопрессина в крови. Как свидетельствуют результаты клинических исследований, у молодых женщин концентрация вазопрессина в плазме крови выше, чем у молодых мужчин. С возрастом у людей значительно возрастает уровень вазопрес-

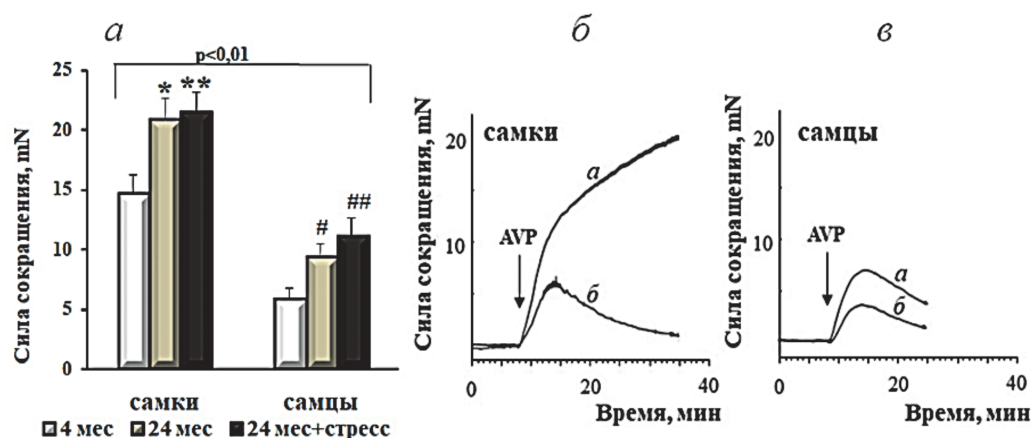


Рис. 1. Влияние возраста и пола крыс на (а) силу сокращения изолированных колец аорты в ответ на воздействие аргинин-вазопрессина (AVP, 10nM) и (б) кинетику сократительного ответа. Статистическая значимость: \*  $p < 0,05$  и \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с 4-месячными самками; #  $p < 0,05$  и ##  $p < 0,01$  по сравнению с 4-месячными самцами;  $p < 0,01$  – между показателями сосудов самок и самцов в аналогичных группах исследования.

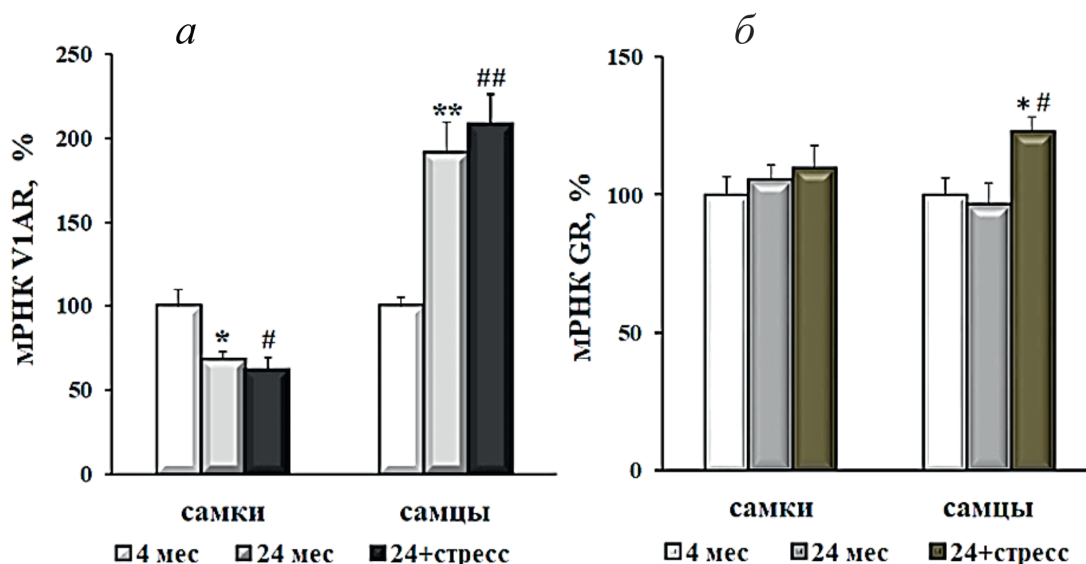


Рис. 2. Влияние социально-изоляционного стресса на половые различия возрастных изменений экспрессии генов *V1AR* (а) и *GR* (б) в аорте крыс. Статистическая значимость: (а) \*  $p < 0,05$ , #  $p < 0,05$  по сравнению с самками в возрасте 4 мес; \*\*  $p < 0,01$ , ##  $p < 0,01$  по сравнению с самцами в возрасте 4 мес; (б) \*  $p < 0,05$  и #  $p < 0,05$  по сравнению с самцами в возрасте 4 и 24 мес соответственно.

сина в крови, при этом у пожилых женщин он так же выше, чем у мужчин [22].

В сосудах вазоконстрикторный эффект AVP реализуется через V1AR. V1AR взаимодействуют с семейством белков Gq/11, участвующих в активации Gαq/11/PLC/IP<sub>3</sub>/Ca<sup>2+</sup>-зависимого и Ca<sup>2+</sup>-независимого Rho-киназного пути [23]. Выявленное более чем двукратное увеличение уровня экспрессии гена V1AR в аорте старых самцов крыс, по-видимому, является одним из механизмов возрастной гиперчувствительности сосудов, вызванной активацией Gαq/11/PLC/IP<sub>3</sub>/Ca<sup>2+</sup>-зависимого сигналинга.

В отличие от самцов, увеличение сократительного ответа аорты старых самок наблюдалось на фоне снижения уровня мРНК V1AR (рис. 2). Ранее нами было установлено, что ингибитор Rho-киназы фасудил в концентрации 2 мкМ на 40% уменьшает вазоконстрикцию, индуцированную AVP [24]. В экспериментах на мышах C57BL/6/J было показано, что с увеличением возраста животных повышается экспрессия и активность Rho-киназы 2 [25]. Известно, что длительное поддержание агонист-индуцированного тонуса сосудов обеспечивается RhoK-опосредованной сенсibilизацией к Ca<sup>2+</sup> [23, 26]. В настоящем исследовании установлено, что сократительный ответ изолированных колец аорты старых самок значительно превышает не только

по силе, но и по длительности реакцию сосудов старых самцов крыс (рис. 1). Можно предположить, что продолжительная сократительная реакция сосудов старых самок опосредована активацией Rho-киназного сигнального каскада, который, по-видимому, в старости играет большую роль в регуляции тонуса сосудов самок, чем самцов.

Длительная социальная изоляция не влияла на возрастные изменения чувствительности сосудов по отношению к действию AVP и уровень экспрессии гена V1AR в аорте самок и самцов (рис. 2). Только в сосудах старых стрессированных крыс отмечено умеренное (23%) увеличение экспрессии гена GR.

Стимуляция V1AR в гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов приводит к повышению сосудистого сопротивления и увеличению постнагрузки на сердце. В сердце, как и в сосудах, экспрессируются только рецепторы V1A-типа [27, 28]. Кроме того, V1AR играют важную роль в тонкой настройке сократимости кардиомиоцитов в ответ на симпатические стимулы. В частности, повышенная экспрессия V1AR при хронической сердечной недостаточности приводит к значительному снижению β-AR-индуцированного сокращения миокарда в ответ на стимулирующее воздействие катехоламинов, что вносит существенный вклад в сердечную

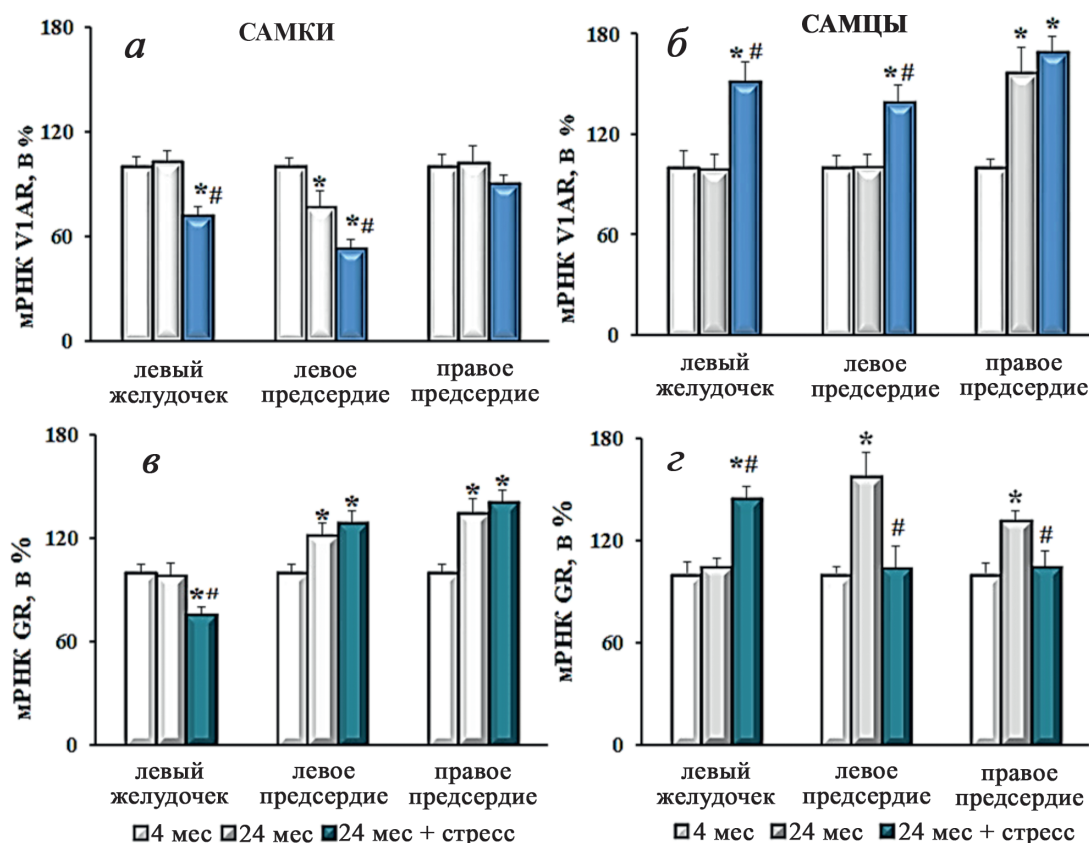


Рис. 3. Влияние социально-изоляционного стресса на половые различия возрастных изменений экспрессии генов V1AR (а, б) и GR (в, г) в предсердиях и левом желудочке крыс. Статистическая значимость: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с самками или самцами в возрасте 4 мес; # –  $p < 0,05$  по сравнению с самками или самцами в возрасте 24 мес.

дисфункцию [28, 29]. Судя по результатам наших исследований, у старых крыс обоего пола в левом желудочке уровень мРНК *VIAR* не отличается от аналогичных показателей у молодых животных. Вместе с тем в правом предсердии старых крыс самцов, но не самок, наблюдается значительный рост экспрессии гена *VIAR*.

Социально-изоляционный стресс по-разному влиял на уровень экспрессии гена *VIAR* в сердце. Так, при длительной изоляции старых самок крыс наблюдалось снижение содержания мРНК *VIAR* в левом желудочке и левом предсердии, в то время как у стрессированных самцов, напротив, во всех отделах стареющего сердца выявлен высокий уровень экспрессии гена *VIAR*. Высокая экспрессия *VIAR* способствует развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Показано, что в сердцах пациентов с ХСН на поздней стадии развития в два раза увеличивается экспрессия гена *VIAR* [30]. Аналогичные данные получены и на моделях ХСН на мелких и крупных животных. У трансгенных мышей с кардиоспецифической сверхэкспрессией *VIAR* гипертрофия сердца развивается в течение нескольких месяцев, что в конечном итоге приводит к дилатации и дисфункции левого желудочка [29].

Установлено, что независимо от пола у старых крыс в правом и левом предсердиях значительно возрастает экспрессия гена *GR*, где локализованы синоатриальный, атриоventрикулярный узлы и проводящие пути – важнейшие регуляторы прохождения электрического импульса между предсердиями и желудочками. В кардиомиоцитах *GR* индуцируют экспрессию генов, регулирующих энергетический и кальциевый обмен, в частности, риадиноновых рецепторов (*RYR2*),  $Ca^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулаума (*SERCA2a*), натрий-кальциевого обменника (*NCX-1*) и потенциал-зависимого кальциевого канала *Ca<sub>v</sub>1,2* [17]. Показано, что повышение уровня глюкокортикоидов приводит к снижению частоты сердечных сокращений у здоровых добровольцев и вызывает гипертрофию сердца [31–33]. В экспериментах на трансгенных мышечных моделях, было установлено, что передача сигналов от *GR* в кардиомиоцитах является критичной для нормального развития и функционирования сердца. Так, у мышей со сверхэкспрессией человеческого *GR* (*hGR*) в кардиомиоцитах (в 3 раза выше уровня эндогенной экспрессии *GR*) развивается брадикардия и атриоventрикулярная блокада (*AVB*) [34]. Дефекты проводимости зависели от сверхэкспрессии *hGR*, поскольку могли быть отменены доксициклином, который блокировал экспрессию *hGR*. Электрофизиологические исследования, проведенные на изолированных кардиомиоцитах, гиперэкспрессирующих *hGR*, выявили уменьшение токов натрия и калия и увеличение кальциевых токов через каналы L-типа и содержания  $Ca^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулеуме (*SR*), что приводило к нарушению кальциевого гомеостаза. Эти данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень *GR* в кардиомиоцитах (и предполагаемое увеличение передачи сигналов глюкокортикои-

дами) приводит к нарушению проводимости и функции синусового узла. С учетом данных литературы, есть все основания полагать, что связанное с возрастом увеличение экспрессии гена *GR* в предсердиях старых крыс самцов и самок может быть одним из механизмов нарушения сердечного ритма и гемодинамики.

Выявлены половые различия влияния длительного социально-изоляционного стресса на динамику изменения экспрессии гена *GR* у старых крыс. Установлено, что влияние хронического стресса на экспрессию гена *GR* в предсердиях старых самок крыс было незначительным, в то время как, у стрессированных самцов в предсердиях наблюдалось значительное снижение уровня мРНК *GR*. Кроме того, старение на фоне стресса приводило к противоположно направленным изменениям экспрессии *GR* в левом желудочке – к снижению у самок и повышению у самцов (рис. 3, б). Пока не понятен механизм этих изменений и их влияние на *GR*-зависимую экспрессию многочисленных белков и функции стареющего сердца.

Таким образом, магистральные сосуды (аорта) старых крыс становятся гиперчувствительными к действию агониста *AVIAR* – *AVP*. Одним из механизмов агонист-индуцированного усиления вазоконстрикторной реакции сосудов старых самцов крыс является высокий уровень экспрессии гена *AVIAR*. Выраженная по силе и продолжительности сократительная реакция сосудов старых самок на фоне снижения экспрессии *AVIAR*, позволяет предположить, что у старых самок крыс важную роль в регуляции тонуса сосудов играет *Rho*-киназный каскад, активация которого может влиять не только на силу, но и на кинетику сократительного ответа. Длительная социальная изоляция старых крыс не оказывала существенного влияния на возрастные изменения реактивности сосудов по отношению к действию *AVP*.

## Заключение

Вызванное старением увеличение экспрессии гена *GR* в предсердиях крыс самцов и самок может быть одним из факторов риска развития брадикардии, вплоть до возникновения атриоventрикулярной блокады, у старых животных. Выявленный половой диморфизм возрастных изменений уровня экспрессии генов *GR* и *AVIAR* в предсердиях и левом желудочке стрессированных крыс свидетельствует о различных адаптационных/патофизиологических процессах, развивающихся в ответ на социальную изоляцию у старых самок и самцов. Механизмы, лежащие в основе этих процессов, требуют дальнейшего изучения.

## Список литературы

1. Boese A.C., Kim S., Yin K.J., Lee J.P., Hamblin M.H. Sex differences in vascular physiology and pathophysiology: estrogen and androgen signaling in health and disease. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 313(3): 524–545. DOI: 10.1152/ajpheart.00217.2016

2. Kavousi M. Differences in Epidemiology and Risk Factors for Atrial Fibrillation Between Women and Men. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 3. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00003
3. Humphries K.H., Izadnegadar M., Sedlak T., Saw J., Johnston N., Schenck Gustafsson K., Shah R.U., Regitz-Zagrosek V., Grewal J., Vaccarino V., Wei J., Bairey Merz C.N. Sex Differences in Cardiovascular Disease – Impact on Care and Outcomes. *Front. Neuroendocrinol.* 2017; 46: 46–70. DOI: 10.1016/j.yfrne.2017.04.001
4. Elmarakby A.A., Sullivan J.C. Sex differences in hypertension: lessons from spontaneously hypertensive rats (SHR). *Clin. Sci. (Lond.)* 2021; 135(15): 1791–1804. DOI: 10.1042/CS20201017
5. Robinet P., Milewicz D.M., Cassis L.A., Leeper N.J., Lu H. S., Smith J.D. Consideration of Sex Differences in Design and Reporting of Experimental Arterial Pathology Studies-Statement From ATVB Council. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38(2): 292–303. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309524
6. Kawamoto K.R., Davis M.B., Duvernoy C.S. Acute coronary syndromes: differences in men and women. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2016; 18(12): 73. DOI: 10.1007/s11883-016-0629-7
7. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J., Georgakopoulos D., Robinson J., Deanfield J.E. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24(2): 471–476. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90305-0
8. LeBlanc A.J., Chen B., Dougherty P.J., Reyes R.A., Shipley R.D., Korzick D.H., Muller-Delp J.M. Divergent effects of aging and sex on vasoconstriction to endothelin in coronary arterioles. *Microcirculation.* 2013; 20(5): 365–376. DOI: 10.1111/micc.12028
9. Wang J., Gareri C., Rockman H.A. G protein-coupled receptors in heart disease. *Circ. Res.* 2018; 123(6): 716–735. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311403
10. Wirth A., Wang S., Takefujii M., Tang C., Althoff T.F., Schweda F., Wettschureck N., Offermanns S. Age-dependent blood pressure elevation is due to increased vascular smooth muscle tone mediated by G-protein signalling. *Cardiovasc. Res.* 2016; 109(1): 131–140. DOI: 10.1093/cvr/cvv249
11. Holt-Lunstad J., Smith T. B., Baker M., Harris T., Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect. Psychol. Sci.* 2015; 10(2): 227–237. DOI: 10.1177/1745691614568352
12. Holt-Lunstad J., Smith T.B. Loneliness and social isolation as risk factors for CVD: implications for evidencebased patient care and scientific inquiry. *Heart.* 2016; 102(13): 987–989. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-309242
13. Xia N., Li H. Loneliness, Social Isolation, and Cardiovascular Health. *Antioxid. Redox. Signal.* 2018; 28(9): 837–851. DOI: 10.1089/ars.2017.7312
14. Li H., Xia N. The role of oxidative stress in cardiovascular disease caused by social isolation and loneliness. *Redox. Biol.* 2020; 37: 101585. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101585
15. O’Keefe E.L., O’Keefe J.H., Lavie C.J. Exercise Counteracts the Cardiotoxicity of Psychosocial Stress. *Mayo Clin. Proc.* 2019; 94(9): 1852–1864. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.02.022
16. Hawkey L.C., Cole S.W., Capitanio J.P., Norman G.J., Cacioppo J.T. Effects of social isolation on glucocorticoid regulation in social mammals. *Horm. Behav.* 2012; 62(3): 314–323. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2012.05.011
17. Rog-Zielinska E.A., Craig M.-A., Manning J.R., Richardson R.V., Gowans G.J., Dunbar D.R., Gharbi K., Kenyon C.J., Holmes M.C., Hardie D.G., Smith G.L., Chapman K.E. Glucocorticoids promote structural and functional maturation of foetal cardiomyocytes: a role for PGC-1 $\alpha$ . *Cell Death Differ.* 2015; 22(7): 1106–1116. DOI: 10.1038/cdd.2014.181
18. Souverein P.C., Berard A., Van Staa T.P., Cooper C., Egberts A.C.G., Leufkens H.G.M., Walker B.R. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart.* 2004; 90(8): 859–865. DOI: 10.1136/hrt.2003.020180
19. Wei L., MacDonald T. M., Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141(10): 764–770. DOI: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007
20. Morris M.C., Hellman N., Abelson J.L., Rao U. Cortisol, Heart Rate, and Blood Pressure as Early Markers of PTSD Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Psychol. Rev.* 2016; 49: 79–91. DOI: 10.1016/j.cpr.2016.09.001
21. Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф., Цорин И.Б., Вититнова М.Б., Крыжановский С.А. Влияние социально-изоляционного стресса на возрастные изменения функциональной активности и экспрессии рецепторов эндогенных вазоконстрикторов в аорте крысы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2020; 170(10): 409–414. DOI: 10.47056/0365-9615-2020-170-10-409-414
22. Plasencia G., Luedicke J.M., Nazarloo H.P., Carter C.S., Ebner N.C. Plasma oxytocin and vasopressin levels in young and older men and women: Functional relationships with attachment and cognition. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 110: 104419. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104419
23. Dee R.A., Mangum K.D., Bai X., Mack C.P., Taylor J.M. Druggable Targets in the Rho pathway and their promise for therapeutic control of blood pressure. *Pharmacol. Ther.* 2019; 193: 121–134. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.001
24. Кожевникова Л.М., Московцев А.А., Меситов М.В. Влияние ингибиторов Rho- и тирозиновой c-src-киназа на серотонининдуцированное сокращение аорты и брыжеечной артерии крысы. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая.* 2014; 5: 500–509. DOI: 10.7868/S0002332914050063
25. Bjorling K., Joseph P.D., Egebjerg K., Salomonsson M., Hansen J.L., Ludvigsen T.P., Jensen L.J. Role of age, Rho-kinase 2 expression, and G protein-mediated signaling in the myogenic response in mouse small mesenteric arteries. *Physiol. Rep.* 2018; 6(17): e13863. DOI: 10.14814/phy2.13863
26. Strassheim D., Gerasimovskaya E., Irwin D., Dempsey E.C., Stenmark K., Karoor V. RhoGTPase in Vascular Disease. *Cells.* 2019; 8(6): 551. DOI: 10.3390/cells8060551
27. Szczepanska-Sadowska E., Wsol A., Cudnoch-Jedrzejewska A., Zera T. Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(21): 11465. DOI: 10.3390/ijms222111465
28. Sparapani S., Millet-Boureima C., Oliver J., Mu K., Hadavi P., Kalostian T., Ali N., Avelar C.M., Bardies M., Barrow B., Benedikt M., Biancardi G., Bindra R, Bui L., Chihab Z., Cossitt A., Costa J., Daigneault T., Dault J., Davidson I., Dias J., Dufour E., El-Khoury S., Farhangdoost N., Forget A., Fox A., Gebrael M., Gentile M.C., Geraci O., Gnanapragasam A., Gomah E., Haber E., Hamel C., Iyanker T., Kalantzis C., Kamali S., Kassardjian E., Kontos H.K., Le T.B.U., LoScerbo D., Low Y.F., Mac Rae D., Maurer F., Mazhar S., Nguyen A., Nguyen-Duong K., Osborne-Laroche C., Park H.W., Parolin E., Paul-Cole K., Peer L.S., Philippon M., Plaisir C.A., Porrás Marroquin J., Prasad S., Ramsarun R., Razaq S., Rhainds S., Robin D., Scartozzi R., Singh D., Fard S.S., Soroko M., Soroori Motlagh N., Stern K., Toro L., Toure M.W., Tran-Huynh S., Trépanier-Chicoine S., Waddingham C., Weekes A.J., Wisniewski A., Gamberi C. The Biology of Vasopressin. *Bio-medicines.* 2021; 9(1): 89. DOI: 10.3390/biomedicines9010089
29. Wasilewski M.A., Grisanti L.A., Song J., Carter R L., Ashley A. Repas A.A., Myers V.D., Gao E., Koch W.J., Cheung J.Y., Feldman A.M., Tilley D.G. Vasopressin type 1A receptor deletion enhances cardiac contractility,  $\beta$ -adrenergic receptor sensitivity and acute cardiac injury-induced dysfunction. *Clin. Sci. (Lond.)* 2016; 130(22): 2017–2027. DOI: 10.1042/CS20160363
30. Zhu W., Tilley D.G., Myers V.D., Tsai E.J., Feldman A.M. Increased vasopressin 1A receptor expression in failing human hearts. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(4): 375–376. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.032
31. Brotman D.J., Girod J.P., Garcia M.J., Patel J.V., Gupta M., Posch A., Saunders S., Lip G.Y.H., Worley S, Reddy S. Effects of short-term glucocorticoids on cardiovascular biomarkers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(6): 3202–3208. DOI: 10.1210/jc.2004-2379
32. Lister K., Autelitano D.J., Jenkins A., Hannan R.D., Sheppard K.E. Cross talk between corticosteroids and alpha-adrenergic signalling augments cardiomyocyte hypertrophy: a possible role for SGK1. *Cardiovasc. Res.* 2006; 70(3): 555–565. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.02.010



33. Ren R., Oakley R.H., Cruz-Topete D., Cidlowski J.A. Dual role for glucocorticoids in cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis. *Endocrinology*. 2012; 153(1): 5346–5360. DOI: 10.1210/en.2012-1563
34. Sainte-Marie Y., Cat A. N.D., Perrier R., Mangin L., Soukaseum C., Peuchmaur M., Tronche F., Farman N., Escoubet B., Benitah J.P., Jaisser F. Conditional glucocorticoid receptor expression in the heart induces atrio-ventricular block. *FASEB J*. 2007; 21(12): 3133–3141. DOI: 10.1096/fj.07-8357com

## References

1. Boese A.C., Kim S., Yin K.J., Lee J.P., Hamblin M.H. Sex differences in vascular physiology and pathophysiology: estrogen and androgen signaling in health and disease. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 313(3): 524–545. DOI: 10.1152/ajpheart.00217.2016
2. Kavousi M. Differences in Epidemiology and Risk Factors for Atrial Fibrillation Between Women and Men. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 3. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00003
3. Humphries K.H., Izadnegadar M., Sedlak T., Saw J., Johnston N., Schenck Gustafsson K., Shah R.U., Regitz-Zagrosek V., Grewal J., Vaccarino V., Wei J., Bairey Merz C.N. Sex Differences in Cardiovascular Disease – Impact on Care and Outcomes. *Front. Neuroendocrinol.* 2017; 46: 46–70. DOI: 10.1016/j.yfrne.2017.04.001
4. Elmarakby A.A., Sullivan J.C. Sex differences in hypertension: lessons from spontaneously hypertensive rats (SHR). *Clin. Sci. (Lond.)*. 2021; 135(15): 1791–1804. DOI: 10.1042/CS20201017
5. Robinet P., Milewicz D.M., Cassis L.A., Leeper N.J., Lu H. S., Smith J.D. Consideration of Sex Differences in Design and Reporting of Experimental Arterial Pathology Studies-Statement From ATVB Council. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38(2): 292–303. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309524
6. Kawamoto K.R., Davis M.B., Duvernoy C.S. Acute coronary syndromes: differences in men and women. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2016; 18(12): 73. DOI: 10.1007/s11883-016-0629-7
7. Celermajer D.S., Sorensen K E., Spiegelhalter D.J., Georgakopoulos D., Robinson J., Deanfield J.E. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24(2): 471–476. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90305-0
8. LeBlanc A.J., Chen B., Dougherty P.J., Reyes R.A., Shipley R.D., Korzick D.H., Muller-Delp J.M. Divergent effects of aging and sex on vasoconstriction to endothelin in coronary arterioles. *Microcirculation*. 2013; 20(5): 365–376. DOI: 10.1111/micc.12028
9. Wang J., Gareri C., Rockman H.A. G protein-coupled receptors in heart disease. *Circ. Res.* 2018; 123(6): 716–735. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311403
10. Wirth A., Wang S., Takefujii M., Tang C., Althoff T.F., Schweda F., Wettchueck N., Offermanns S. Age-dependent blood pressure elevation is due to increased vascular smooth muscle tone mediated by G-protein signalling. *Cardiovasc. Res.* 2016; 109(1): 131–140. DOI: 10.1093/cvr/cvv249
11. Holt-Lunstad J., Smith T. B., Baker M., Harris T., Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect. Psychol. Sci.* 2015; 10(2): 227–237. DOI: 10.1177/1745691614568352
12. Holt-Lunstad J., Smith T.B. Loneliness and social isolation as risk factors for CVD: implications for evidencebased patient care and scientific inquiry. *Heart*. 2016; 102(13): 987–989. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-309242
13. Xia N., Li H. Loneliness, Social Isolation, and Cardiovascular Health. *Antioxid. Redox. Signal.* 2018; 28(9): 837–851. DOI: 10.1089/ars.2017.7312
14. Li H., Xia N. The role of oxidative stress in cardiovascular disease caused by social isolation and loneliness. *Redox. Biol.* 2020; 37: 101585. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101585
15. O’Keefe E.L., O’Keefe J.H., Lavie C.J. Exercise Counteracts the Cardiotoxicity of Psychosocial Stress. *Mayo Clin. Proc.* 2019; 94(9): 1852–1864. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.02.022
16. Hawley L.C., Cole S.W., Capitanio J.P., Norman G.J., Cacioppo J.T. Effects of social isolation on glucocorticoid regulation in social mammals. *Horm. Behav.* 2012; 62(3): 314–323. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2012.05.011

17. Rog-Zielinska E.A., Craig M.-A., Manning J.R., Richardson R.V., Gowans G.J., Dunbar D.R., Gharbi K., Kenyon C.J., Holmes M.C., Hardie D.G., Smith G.L., Chapman K.E. Glucocorticoids promote structural and functional maturation of foetal cardiomyocytes: a role for PGC-1 $\alpha$ . *Cell Death Differ.* 2015; 22(7): 1106–1116. DOI: 10.1038/cdd.2014.181
18. Souverein P.C., Berard A., Van Staa T.P., Cooper C., Egberts A.C.G., Leufkens H.G.M., Walker B.R. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*. 2004; 90(8): 859–865. DOI: 10.1136/hrt.2003.020180
19. Wei L., MacDonald T. M., Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141(10): 764–770. DOI: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007
20. Morris M.C., Hellman N., Abelson J.L., Rao U. Cortisol, Heart Rate, and Blood Pressure as Early Markers of PTSD Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Psychol. Rev.* 2016; 49: 79–91. DOI: 10.1016/j.cpr.2016.09.001
21. Kozhevnikova L.M., Tsorin I.B., Vititnova M.B., Kryzhanovskii S.A., Sukhanova I.F. [Influence of social isolation stress on age-related changes in the functional activity and expression of receptors of endogenous vasoconstrictors in rat aorta]. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2020; 170(10): 409–414. DOI: 10.47056/0365-9615-2020-170-10-409-414 (in Russian)
22. Plasencia G., Luedicke J.M., Nazarloo H.P., Carter C.S., Ebner N.C. Plasma oxytocin and vasopressin levels in young and older men and women: Functional relationships with attachment and cognition. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 110: 104419. DOI: 10.1016/j.psypneu.2019.104419
23. Dee R.A., Mangum K.D., Bai X., Mack C.P., Taylor J.M. Druggable Targets in the Rho pathway and their promise for therapeutic control of blood pressure. *Pharmacol. Ther.* 2019; 193: 121–134. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.001
24. Kozhevnikova L.M., Moskovtsev A.A., Mesitov M.V. [The effects of inhibitors of Rho- and tyrosine c-src-kinases on serotonin-induced contraction of the rat aorta and mesenteric artery]. *Izvestiya Rossiyskoi akademii nauk. Seriya biologicheskaya [News of the Russian Academy of Sciences. Biological series]*. 2014; 5: 500–509. DOI: 10.7868/S000232914050063 (in Russian)
25. Bjorling K., Joseph P.D., Egebjerg K., Salomonsson M., Hansen J.L., Ludvigsen T.P., Jensen L.J. Role of age, Rho-kinase 2 expression, and G protein-mediated signaling in the myogenic response in mouse small mesenteric arteries. *Physiol. Rep.* 2018; 6(17): e13863. DOI: 10.14814/phy2.13863
26. Strassheim D., Gerasimovskaya E., Irwin D., Dempsey E.C., Stenmark K., Karoor V. RhoGTPase in Vascular Disease. *Cells*. 2019; 8(6): 551. DOI: 10.3390/cells8060551
27. Szczepanska-Sadowska E., Wsol A., Cudnoch-Jedrzejewska A., Zera T. Complementary Role of Oxytocin and Vasopressin in Cardiovascular Regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(21): 11465. DOI: 10.3390/ijms222111465
28. Sparapani S., Millet-Boureima C., Oliver J., Mu K., Hadavi P., Kalostian T., Ali N., Avelar C.M., Bardies M., Barrow B., Benedikt M., Biancardi G., Bindra R, Bui L., Chihab Z., Cossitt A., Costa J., Daigneault T., Dault J., Davidson I., Dias J., Dufour E., El-Khoury S., Farhangdoost N., Forget A., Fox A., Gebrael M., Gentile M.C., Geraci O., Gnanapragasam A., Gomah E., Haber E., Hamel C., Iyanker T., Kalantzis C., Kamali S., Kassardjian E., Kontos H.K., Le T.B.U., LoScerbo D., Low Y.F., Mac Rae D., Maurer F., Mazhar S., Nguyen A., Nguyen-Duong K., Osborne-Laroche C., Park H.W., Parolin E., Paul-Cole K., Peer L.S., Philippon M., Plaisir C.A., Porras Marroquin J., Prasad S., Ramsarun R., Razzaq S., Rhainds S., Robin D., Scartozzi R., Singh D., Fard S.S., Soroko M., Soroori Motlagh N., Stern K., Toro L., Toure M.W., Tran-Huynh S., Trépanier-Chicoine S., Waddingham C., Weekes A.J., Wisniewski A., Gamberi C. The Biology of Vasopressin. *Biomedicines*. 2021; 9(1): 89. DOI: 10.3390/biomedicines9010089
29. Wasilewski M.A., Grisanti L.A., Song J., Carter R L., Ashley A. Repas A.A., Myers V.D., Gao E., Koch W.J., Cheung J.Y., Feldman

- 
- A.M., Tilley D.G. Vasopressin type 1A receptor deletion enhances cardiac contractility,  $\beta$ -adrenergic receptor sensitivity and acute cardiac injury-induced dysfunction. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2016; 130(22): 2017–2027. DOI: 10.1042/CS20160363
30. Zhu W., Tilley D.G., Myers V.D., Tsai E.J., Feldman A.M. Increased vasopressin 1A receptor expression in failing human hearts. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(4): 375–376. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.032
31. Brotman D J., Girod J.P., Garcia M.J., Patel J.V., Gupta M., Posch A., Saunders S., Lip G.Y.H., Worley S, Reddy S. Effects of short-term glucocorticoids on cardiovascular biomarkers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(6): 3202–3208. DOI: 10.1210/jc.2004-2379
32. Lister K., Autelitano D.J., Jenkins A., Hannan R.D., Sheppard K.E. Cross talk between corticosteroids and alpha-adrenergic signalling augments cardiomyocyte hypertrophy: a possible role for SGK1. *Cardiovasc. Res.* 2006; 70(3): 555–565. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.02.010
33. Ren R., Oakley R.H., Cruz-Topete D., Cidlowski J.A. Dual role for glucocorticoids in cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis. *Endocrinology*. 2012; 153(1): 5346–5360. DOI: 10.1210/en.2012-1563
34. Sainte-Marie Y., Cat A. N.D., Perrier R., Mangin L., Soukaseum C., Peuchmaur M., Tronche F., Farman N., Escoubet B., Benitah J.P., Jaisser F. Conditional glucocorticoid receptor expression in the heart induces atrio-ventricular block. *FASEB J.* 2007; 21(12): 3133–3141. DOI: 10.1096/fj.07-8357com

**Сведения об авторах:**

*Кожевникова Любовь Михайловна* — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории хронического воспаления и микроциркуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-1323-6472>

*Суханова Ирина Фёдоровна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории хронического воспаления и микроциркуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-1220-2596>