

# Стресс и артериальная гипертензия: крысы линии НИСАГ (ISIAH)

Е.В. Антонов<sup>1</sup>, Ю.В. Александрович<sup>1</sup>, А.А. Серяпина<sup>1</sup>, Л.О. Климов<sup>1</sup>, А.Л. Маркель<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

В кратком обзоре изложены взгляды на проблему стресса и артериальной гипертензии. Известно, что стресс является одним из существенных факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Повышение артериального давления – типичное проявление острой стрессовой реакции. В связи с этим существует гипотеза о том, что состояние хронического стресса может быть причиной развития гипертонической болезни. Имеется несколько работ, в которых описано наличие ассоциации артериальной гипертензии с психологическим стрессом у людей. Показано, что артериальной гипертензии сопутствует повышение тонуса симпатической нервной системы. Но, с другой стороны, есть много популяционных работ, в которых не было обнаружено ассоциаций между разными видами хронического стресса и гипертензией. Таким образом, вопрос остается далеким от разрешения. Даже в тех случаях, когда удавалось получить заметный гипертензивный эффект в экспериментальных работах с применением эмоционального стресса, возникали трудности с объяснением механизмов формирования стресс-индуцированной гипертензии. Для прояснения ситуации одним из авторов данной статьи была начата селекция крыс на повышенную реакцию артериального давления при действии эмоционального стресса, в результате чего была получена инбредная линия крыс со стойкой стресс-индуцированной артериальной гипертензией. В обзоре приведена краткая история создания генетической модели стресс-индуцированной артериальной гипертензии – линии крыс НИСАГ (ISIAH). Дан ретроспективный обзор основных исследований, проведенных на крысах линии НИСАГ, в которых показана роль генетически обусловленных особенностей функционирования главных систем нейроэндокринной регуляции стресса и артериального давления в формировании гипертензивного статуса у крыс линии НИСАГ.

Ключевые слова: стресс; артериальная гипертензия; крысы линии НИСАГ.

## Stress and arterial hypertension: ISIAH rat strain

Ye.V. Antonov<sup>1</sup>, Yu.V. Alexandrovich<sup>1</sup>, A.A. Seryapina<sup>1</sup>, L.O. Klimov<sup>1</sup>, A.L. Markel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

The main views of the issue of stress and hypertension are briefly reviewed. It is well known that stress is one of the major risk factors for cardiovascular disease development. Increase in blood pressure is a typical manifestation of the acute stress response. This fact is the reason to hypothesize that chronic stress causes the development of hypertensive disease. An association of hypertension with psychological stress in humans was shown in several works. In addition, it was demonstrated that hypertension was accompanied by an increase in sympathetic tone. On the other hand, there were many population studies in which no association was found between different types of chronic stress and arterial hypertension. Thus, the question is far from being resolved. Even in cases when one managed to obtain a significant hypertensive effect in experimental studies with emotional stress, it was difficult to explain the mechanisms mediating the formation of stress-induced hypertension. To clarify the situation, one of the authors of this review decided to begin the breeding of a rat strain with increased blood pressure response to emotional stress. This breeding gave rise to inbred rats with persistent stress-induced arterial hypertension. The short history of development of the genetic model of stress-induced arterial hypertension, the ISIAH rat strain, is given. A retrospective review of the studies performed with ISIAH rats is presented. The contribution of genotype changes in the neuroendocrine systems involved in stress and blood pressure regulation to the development of stress-dependent hypertension in the ISIAH rat strain is shown.

Key words: stress; arterial hypertension; ISIAH rat strain.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ?

Антонов Е.В., Александрович Ю.В., Серяпина А.А., Климов Л.О., Маркель А.Л. Стресс и артериальная гипертензия: крысы линии НИСАГ (ISIAH). Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(4):455-459. DOI 10.18699/VJ15.060

### HOW TO CITE THIS ARTICLE?

Antonov Ye.V., Alexandrovich Yu.V., Seryapina A.A., Klimov L.O., Markel A.L. Stress and arterial hypertension: ISIAH rat strain. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii – Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2015;19(4): 455-459. DOI 10.18699/VJ15.060

DOI 10.18699/VJ15.060

УДК 575.174.015.3. 616.12-008.331.1

Поступила в редакцию 11.07.2015 г.

Принята к публикации 27.07.2015 г.

© АВТОРЫ, 2015

 e-mail: markel@bionet.nsc.ru

Болезни сердечно-сосудистой системы, такие как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и инсульт, ответственны за 33 % смертей, зарегистрированных в США в 2008 г. (Roger et al., 2012). Существует устойчивое представление о том, что стресс является одним из существенных факторов риска и даже патогенетическим механизмом в развитии сердечно-сосудистой патологии, в частности гипертонической болезни. Транзиторное повышение артериального давления (АД) является типичным проявлением острой стрессовой реакции. В связи с этим существует гипотеза о том, что состояние хронического стресса может способствовать развитию стойкого гипертензивного состояния (Spartenberger et al., 2009). Так, имеется несколько работ, в которых показано наличие ассоциации артериальной гипертензии с психологическим стрессом, развивающимся у одиноких людей (Caspi et al., 2006; Hawkey et al., 2006, 2010; Shankar et al., 2011).

Известно, что психоэмоциональный стресс, связанный с посещением врача, приводит к тому, что показатели АД, измеренные врачом, значительно превышают показатели, получаемые при измерении в привычной домашней обстановке (гипертония «белого халата») (Pickering et al., 1988). Правда, в этом случае мы наблюдаем эффекты острого эмоционального стресса, которые быстро прекращаются после окончания визита к врачу, хотя некоторые авторы полагают, что неоднократное повторение состояний острого стресса сходно хроническому и может приводить к стойкой гипертензии (Fredrikson, Matthews, 1990; Chida, Steptoe, 2010).

Наряду с этим показано, что артериальной гипертензии сопутствует повышение тонууса симпатической нервной системы, а, как известно, к повышению симпатической активности приводит именно стресс. У людей, больных гипертонической болезнью, в крови, оттекающей от таких органов, как головной мозг и сердце, увеличено содержание норадреналина и продуктов его метаболизма (Grassi, 2009; Esler, 2010). Также известно, что симпатическая денервация почки успешно используется для лечения больных с резистентной гипертензией (Esler et al., 2010). Но, с другой стороны, есть много популяционных работ, в которых не было обнаружено ассоциаций между разными видами хронического стресса и гипертензией (Kahn et al., 1972; Cozier et al., 2006; Kivimeaki et al., 2007; Trudel et al., 2010).

Экспериментальная проверка роли стресса в патогенезе артериальной гипертензии проведена в ранних работах Дж. Генри с соавт. (Henry et al., 1975), в которых было показано, что социальный стресс у крыс и мышей сопровождается стойким повышением АД. В то же время С. Харрап с соавт. (Harrap et al., 1984) не удалось индуцировать стойкую артериальную гипертензию у крыс, подвергая их действию психосоциального стресса. С того времени было выполнено главным образом на крысах довольно много экспериментальных исследований, имеющих целью выяснение связи между стрессом и формированием артериальной гипертензии. Так, в обзорной статье Е. Наливайко из Биомедицинской школы Университета Ньюкасла (Австралия) приведен список из 37 таких публикаций (Nalivaiko, 2011). В этих работах использовались разные виды хронического стресса, такие как

увеличение числа особей в клетке, постоянное нарушение иерархии, болевые раздражения и т. д., причем в качестве испытуемых использованы крысы разных линий, в том числе и гипертензивных линий SHR, DS, BHR (borderline hypertensive rats). В итоге в 21 из 37 случаев авторам удалось добиться продолжительного повышения АД, но в 16 экспериментах стрессирование крыс не приводило к развитию гипертензии.

Таким образом, вопрос остается далеким от разрешения. Как пишет в заключении своего обзора Е. Наливайко: «More than three decades of intense research efforts have not brought about clarity to the most crucial issue in modelling psychogenic hypertension: whether chronic stress can provoke a sustained increase in arterial pressure in laboratory animals» (Nalivaiko, 2011. P. 115). Более того, даже в тех случаях, когда авторам удавалось получить заметный гипертензивный эффект, возникали трудности с объяснением механизмов формирования стресс-индуцированной гипертензии.

Испытывая давний интерес к этой проблеме и теша себя тщеславными надеждами, один из авторов данной статьи в середине 70-х годов прошлого века затеял эксперимент, который, казалось бы, мог значительно прояснить ситуацию. В самом деле, почему в одних экспериментах удается в условиях стресса воспроизвести стойкую гипертензию, а в других нет? Конечно, приходят соображения о роли генетической предрасположенности. Стрессовое воздействие для формирования гипертензивного статуса должно встретиться с организмом, генетически предрасположенным к гипертензивным реакциям. Поэтому решено было начать селекцию крыс на повышенную реакцию АД при действии эмоционального стресса. В качестве исходной популяции служили аутбредные крысы линии Вистар, разводимые в конвенциональном виварии Института цитологии и генетики СО РАН. Систолическое артериальное давление измеряли на хвосте общепринятым при работе с крысами и мышами непрямой методом (tail-cuff method). Для исключения влияния на величины АД самой процедуры измерения, которая предусматривает иммобилизацию крысы в рестрикционной камере, так называемое базальное АД измеряли у крыс, наркотизированных эфиром (рауш-наркоз). Такой кратковременный (5–6 мин) наркоз позволял провести несколько измерений АД у одной находящейся в «покое» крысы. Затем через несколько дней производили оценку реакции АД на эмоциональный стресс.

В качестве стрессирующего воздействия применяли получасовую рестрикцию крысы в клетке из проволочной сетки, по окончании которой делали несколько измерений АД, в данном случае у ненаркотизированных крыс. Таким образом, для каждой крысы получали две характеристики базального и индуцированного стрессом уровня АД. Первоначальный план селекции предусматривал отбор для размножения крыс, у которых базальные величины АД находятся в пределах среднепопуляционного уровня, а повышение АД под влиянием стресса превышало бы таковой. У отобранных для скрининга АД 283 крыс Вистар, самцов и самок, средний уровень базального АД составлял 118 мм рт. ст. ( $\sigma = 17$ ), при этом лишь у 5 особей (1,7 %) базальный уровень превышал условную границу в 150 мм рт. ст., и все они были самцами.

Рестрикционный стресс приводил к расширению и уплощению кривой распределения крыс по уровню АД, средняя величина которого выросла до 127 мм рт. ст. ( $\sigma = 26$ ), и условную границу в 150 мм рт. ст. перешли уже 54 крысы (19,1 %), как самцы, так и самки, что позволило приступить к дальнейшему скрещиванию крыс с повышенной стресс-чувствительностью по величине АД. Селекция фактически проходила в три этапа. Родоначальниками послужили 12 пар самцов и самок, выбранных из исходной популяции крыс Вистар. На первом этапе селекции на протяжении 17 поколений избегали близкородственных скрещиваний. Затем в скрещиваниях стали участвовать особи из близкородственных семей (13 селекционных поколений) и, наконец, на протяжении последующих 30 поколений был осуществлен тесный братско-сестринский инбридинг. В результате была получена высокоинбредная линия крыс, получившая наименование НИСАГ (наследственная индуцированная стрессом артериальная гипертония) (Маркель, 1985; Адаричев и др., 1996), или ISIAH (inherited stress-induced arterial hypertension) – под таким именем линия упоминается в англоязычной литературе и зафиксирована в базе RGD, ID 2292168 (Markel, 1992; Markel et al., 1999). В настоящее время линия крыс НИСАГ прошла процедуру редеривации, получила SPF-статус и содержится в SPF-виварии ИЦиГ СО РАН. Средние величины АД, измеренные у крыс НИСАГ за три последних года, составляют 165–175 мм рт. ст. в покое (базальное АД) и 190–200 мм рт. ст. при действии стресса.

Неожиданным эффектом селекции на повышение АД при стрессе стало увеличение по мере продолжения отбора также и базального АД. Рассматривались разные варианты объяснения этого феномена. В свое время была использована описанная К. Уоддингтоном (Waddington, 1961) возможность так называемой «генетической ассимиляции признака», когда длительная селекция по признаку, проявлявшемуся в условиях стресса, приводит к тому, что этот признак начинает проявляться и в отсутствие стресса. С другой стороны, можно думать, что усиление в результате селекции стресс-реактивности приводит к тому, что условия обычного «виварского существования» начинают восприниматься в определенной степени как стрессирующие со всеми вытекающими для АД последствиями. Но тем не менее очевидно, что величины базального и стресс-индуцированного уровней АД частично сцеплены как на генетическом, так и на физиологическом уровнях.

Итак, последующая работа была направлена на выяснение генетико-физиологических механизмов формирования стресс-индуцированного гипертензивного состояния у крыс линии НИСАГ. В данном обзоре остановимся на выяснении существенного вопроса: как в результате селекции у крыс НИСАГ изменилась стресс-реактивность и каким образом ее изменение может быть сопряжено с развитием артериальной гипертонии. Стресс-реактивность у крыс НИСАГ изучена как на поведенческом, так и на нейроэндокринном уровнях реагирования.

Поведенческие реакции крыс НИСАГ и Вистар были исследованы в нескольких работах (Маркель, 1986; Маркель и др., 1988; Мешков и др., 2012). Получены данные по сравнительному анализу поведения в тесте открытого поля гипертензивных крыс SHR (Spontaneously hyper-

tensive rats, Япония), НИСАГ и нормотензивных Вистар. Крысы линии SHR отличаются повышенной спонтанной двигательной активностью, в то время как крысы НИСАГ характеризуются повышенной поведенческой реактивностью, которая определяется как отношение общей двигательной активности в первом тесте к активности в последнем, четвертом, тесте открытого поля после адаптации к условиям процедуры. Эта величина у крыс НИСАГ составила 4,76, она была значительно меньше и практически одинаковой у крыс SHR (1,73) и Вистар (1,72). Интересно, что у крыс SHR повышена именно спонтанная двигательная активность, и они являются спонтанно гипертензивными, в то время как у крыс НИСАГ повышена поведенческая реактивность, и их гипертония также является стресс-«реактивной». Такой параллелизм поведения и АД свидетельствует о значительной роли центральных мозговых механизмов в патогенезе разных типов гипертонии. Следует также отметить, что повышенная поведенческая реактивность крыс НИСАГ связана, скорее, не со страхом «новизны», а с вызванной новизной исследовательской активностью, что было показано также в недавно опубликованной работе (Мешков и др., 2012).

Особенности поведения крыс НИСАГ ассоциированы с изменениями нейромедиаторных систем регуляции. Это касается концентраций таких нейромедиаторов, как норадреналин, дофамин и серотонин в различных отделах мозга (Markel et al., 1987, 1999). Была обнаружена корреляция между уровнем альфа-1-адренорецепторов в стволе мозга и величиной АД у крыс гибридной популяции F<sub>2</sub>, полученной при скрещивании крыс НИСАГ и WAG (Маркель, Шишкина, 1992). В свое время была даже предпринята безуспешная попытка коррекции гипертонии у крыс НИСАГ путем введения предшественника дофамина и норадреналина, способного преодолевать гемато-энцефалический барьер, L-ДОФА крысам линии НИСАГ в раннем онтогенезе, что приводило к задержке формирования гипертензивного статуса (Naumenko et al., 1989, 1990). Это подчеркивает важность центральных регуляторных звеньев как в определении уровня стресс-реактивности, так и в создании предпосылок для развития заболевания.

Так как центральную роль в регуляции стресса и в патогенезе артериальной гипертонии играет тесно связанная с нервной эндокринная система, дальнейшие усилия были направлены на выяснение особенностей функционирования ключевых звеньев – симпато-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (Маслова и др., 1996; Maslova et al., 1998). Благодаря тесной кооперации с немецкими коллегами стало ясно, что гипертония у крыс линии НИСАГ относится к разряду низкорениновых (Amstislavsky et al., 2005), т.е. биосинтез основного ключевого фермента ренин-ангиотензиновой системы понижен, тем не менее конечный продукт функционирования этой системы – гормон альдостерон – выполняет, по-видимому, crucialную функцию в переходе стресс-индуцируемой гипертонии в фазу стойкого увеличения базального АД. И это важное событие в становлении стойкой гипертонии связано со стрессовой реакцией.

Как же характеризуется непосредственно стрессовая реакция у крыс НИСАГ? Стресс, как известно, реализуется по двум основным нейро-эндокринным механизмам: симпатoadреналовому и гипофизарно-адренокортикальному. И для того, и для другого у крыс НИСАГ показано наличие повышенной реактивности в ответ на действие эмоциональных стимулов. Содержание адреналина в надпочечниках интактных крыс НИСАГ повышено, и значительно увеличена концентрация адреналина и норадреналина в плазме крови при действии такого эмоционального стресса, как хэндлинг (Markel et al., 2007; Антонов и др., 2010, 2011). Точно так же отмечено повышение стресс-реактивности основных гормонов гипофизарно-адренокортикальной системы: повышены экспрессия мРНК кортикотропин рилизинг гормона (CRH) в гипоталамусе, экспрессия мРНК проопиомеланокортина в гипофизе, секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом и кортикостерона корой надпочечника при разных видах стресса, в том числе социальном (Markel et al., 2007). Неожиданным стал эффект стресса на секрецию корой надпочечника основного минералокортикоида – альдостерона (Антонов и др., 2011). Известно, что основным стимулятором секреции альдостерона является ангиотензин-II, короткий пептид, синтезируемый при активации ренин-ангиотензиновой системы, которая, как мы убедились ранее, ингибирована у крыс НИСАГ. Оказалось, что у крыс данной линии имеется повышенная чувствительность пути биосинтеза альдостерона к мобилизуемому при стрессе АКТГ. Реакция как альдостерона, так и кортикостерона на экзогенный АКТГ, вводимый крысам с дексаметазоновой блокадой эндогенного АКТГ, оказалась достоверно выше у гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с нормотензивными крысами Вистар (Наши новые неопубликованные данные).

Усиленная реакция альдостерона при действии АКТГ и эмоционального стресса, по нашему мнению, является тем мостиком между стрессом и системой долговременной регуляции АД, который обеспечивает переход транзиторных повышений АД, характерных для острой фазы стресса, к стойкой артериальной гипертензии, так как альдостерон является основным гормоном, приводящим к задержке натрия и воды, следовательно, к увеличению массы циркулирующей крови, одному из базовых условий стойкого повышения АД. Полученные результаты, по крайней мере в случае гипертензивных крыс НИСАГ, фактически устраняют противоречие между положениями концепции А. Гайтона (Guyton, 1991) о необходимости участия почечного звена в механизме развития стойкой артериальной гипертензии и представлениями сторонников стрессового происхождения артериальной гипертензии, ярким представителем которых является Б. Фолков (Folkow, 1987). Путем вовлечения альдостерона в стрессовый ответ включается также почечное звено.

В заключение хотелось бы отметить, что в последние годы благодаря внедрению в клиническую практику метода катетеризации надпочечниковых вен с целью получения проб крови, непосредственно оттекающей от надпочечника, удается все в большем проценте случаев так называемой эссенциальной гипертензии выявить наличие скрытого альдостеронизма (Moraitis, Stratakis,

2011; Martins et al., 2014). Причем большое значение в диагностике этого состояния имеет оценка соотношения концентрации альдостерона и активности ренина в плазме крови, что позволяет говорить о другом источнике, помимо ангиотензина-II, стимуляции секреции альдостерона. Если этим источником не является опухоль коры надпочечника (синдром Конна, тогда обычно имеется асимметрия концентраций альдостерона в крови от правого и левого надпочечника), то на роль такого стимулятора прежде всего претендует АКТГ. В будущем предстоит выяснить, каковы причины повышения чувствительности пути биосинтеза альдостерона к АКТГ и, следовательно, к развитию стресс-чувствительной гипертензии. Важным фактом, установленным недавно, является повышение экспрессии генов, кодирующих ферменты конечных этапов биосинтеза кортикостерона и альдостерона – CYP11B1 и CYP11B2 – в коре надпочечника у крыс НИСАГ.

В коротком, во многом ретроспективном, обзоре, посвященном созданию оригинальной генетической модели гипертонической болезни – линии крыс НИСАГ (ISIAH), показано, что крысы этой линии являются своеобразным «живым» доказательством того, что генетически обусловленное повышение стресс-реактивности может быть причиной формирования стойкой стресс-зависимой артериальной гипертензии. С точки зрения физиологии, начало патологии находится «в голове»: причина повышенной стресс-реактивности первоначально обусловлена изменением функции нейромедиаторных систем регуляции, с которыми сопряжены основные системы реагирования как на уровне поведения, так и нейроэндокринных систем – симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной. Гормональный «коктейль», с готовностью синтезируемый нейроэндокринной системой, основными компонентами которого являются адреналин, норадреналин, глюкокортикоиды и альдостерон, имеет своей мишенью не только сердце и сосуды, но и почку (альдостерон), что в совокупности и при условии генетически обусловленной склонности к повышенным реакциям при стрессе приводит к развитию стойкой артериальной гипертензии.

### Благодарности

Работа выполнена в рамках бюджетного проекта ИЦиГ СО РАН – VI.53.2.4.

Перевод уникальной отечественной линии крыс НИСАГ в соответствующий международным требованиям SPF-статус осуществлен при поддержке грантов Министерства образования и науки Российской Федерации (Соглашение о предоставлении субсидии № 14.621.21.0010 от 04.12.2014 г. (RFMEFI62114X0010) и № 14.619.21.0005 от 22.08.2014 г. (RFMEFI61914X0005)).

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

Адаричев В.А., Корохов Н.П., Остапчук Я.В., Дымщиц Г.М., Маркель А.Л. Характеристика линий крыс с нормотензивным и гипертензивным статусом методом геномного фингерпринтинга. Генетика. 1996;32(12):1669-1672.

- Антонов Е.В., Маркель А.Л., Якобсон Г.С. Альдостерон и стресс зависимая артериальная гипертензия. Бюл. эксперим. биол. и медицины. 2011;152(8):148-151.
- Антонов Е.В., Морева Т.А., Черкасова О.П., Гишинский М.А., Маркель А.Л., Якобсон Г.С. Изучение секреторной активности коры надпочечника у гипертензивных крыс линии НИСАГ. Бюл. СО РАМН. 2010;30(4):68-75.
- Маркель А.Л. Генетическая модель индуцированной стрессом артериальной гипертензии. Изв. Ан. СССР. Сер. Биол. 1985;3:466-469.
- Маркель А.Л. Особенности поведения крыс с наследственно обусловленной артериальной гипертензией. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 1986;36(5):956-962.
- Маркель А.Л., Галактионов Ю.К., Ефимов В.М. Факторный анализ поведения крыс в тесте открытого поля. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 1988;38(5):855-863.
- Маркель А.Л., Шишкина Г.Т. Генетическая корреляция реакции артериального давления при эмоциональном стрессе с концентрацией  $\alpha$ 1-адренорецепторов в отделах мозга. Генетика. 1992;28(11):130-133.
- Маслова Л.Н., Шишкина Г.Т., Булыгина В.В., Маркель А.Л., Науменко Е.В. Катехоламины мозга и гипоталамо-гипофизарно-адренортикальная система при наследственной артериальной гипертензии. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1996;82(4):30-37.
- Мешков И.О., Алехина Т.А., Морева Т.А., Маркель А.Л. Характеристика поведения гипертензивных крыс линии НИСАГ. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 2012;62(2):233-242.
- Amstislavsky S., Welker P., Fruhauf J.H., Maslova L., Ivanova L., Jensen B., Markel A.L., Bachmann S. Renal and endocrine changes in rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH). *Histochem. Cell Biol.* 2005;8:1-9.
- Caspi A., Harrington H., Moffitt T.E., Milne B.J., Poulton R. Socially isolated children 20 years later: risk of cardiovascular disease. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006;160:805-811.
- Chida Y., Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension.* 2010;55:1026-1032.
- Cozier Y., Palmer J.R., Horton N.J., Fredman L., Wise L.A., Rosenberg L. Racial discrimination and the incidence of hypertension in US black women. *Ann. Epidemiol.* 2006;16:681-687.
- Esler M. The 2009 Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J. Appl. Physiol.* 2010;108:227-237.
- Esler M.D., Krum H., Sobotta P.A., Schlaich M.P., Schmieder R.E., Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The SymplicityHTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1903-1909.
- Folkow B. Psychosocial and central nervous influences in primary hypertension. *Circulation.* 1987;76(1):110-119.
- Fredrikson M., Matthews K.A. Cardiovascular responses to behavioral stress and hypertension: a meta-analytic review. *Ann. Behav. Med.* 1990;12:30-39.
- Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension.* 2009;54:690-697.
- Guyton A.C. *Textbook of Medical Physiology.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1991.
- Harrap S.B., Louis W.J., Doyle A.E. Failure of psychosocial stress to induce chronic hypertension in the rat. *J. Hypertens.* 1984;2:653-662.
- Hawkey L.C., Masi C.M., Berry J.D., Cacioppo J.T. Loneliness is a unique predictor of age-related differences in systolic blood pressure. *Psychol. Aging.* 2006;21:152-164.
- Hawkey L.C., Thisted R.A., Masi C.M., Cacioppo J.T. Loneliness predicts increased blood pressure: 5-year cross-lagged analyses in middle-aged and older adults. *Psychol. Aging.* 2010;25:132-141.
- Henry J.P., Stephens P.M., Santisteban G.A. A model of psychosocial hypertension showing reversibility and progression of cardiovascular complications. *Circ. Res.* 1975;36:156-164.
- Kahn H.A., Medalie J.H., Neufeld H.N., Riss E., Goldbourt U. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart disease study. *Am. Heart J.* 1972;84:171-182.
- Kivimeaki M., Head J., Ferrie J.E., Shipley M.J., Steptoe A., Vahtera J., Marmot M.G. Hypertension is not the link between job strain and coronary heart disease in the Whitehall II study. *Am. J. Hypertens.* 2007;20:1146-1153.
- Markel A.L. Development of a new strain of rats with inherited stress-induced arterial hypertension. *Genetic Hypertension.* Ed. J. Sassard. Colloque INSERM, John Libbey Eurotext Ltd, 1992;218:405-407.
- Markel A.L., Amstislavsky S.Ya., Naumenko E.V. The central adrenergic mechanisms of blood pressure regulation in rats with inherited arterial hypertension. *Biogenic. Amines.* 1987;4(4-6):329-338.
- Markel A.L., Maslova L.N., Shishkina G.T., Mahanova N.A., Jacobson G.S. Developmental Influences on Blood Pressure Regulation in ISIAH Rats. Eds R. McCarty, D.A. Blizard, R.L. Chevalier. *Development of the Hypertensive Phenotype: Basic and Clinical Studies.* Amsterdam, Elsevier, 1999.
- Markel A.L., Redina O.E., Gilinsky M.A., Dymshits G.M., Kalashnikova E.V., Khvorostova Yu.V., Fedoseeva L.A., Jacobson G.S. **Neuroendocrine profiling in inherited stress-induced arterial hypertension rat strain with stress-sensitive arterial hypertension.** *J. Endocrinol.* 2007;195:439-450.
- Martins J.M., do Vale S., Martins A.F. Mild adrenal steroidogenic defects and ACTH-dependent aldosterone secretion in high blood pressure: preliminary evidence. *Intern. J. Endocrinol.* 2014; Article ID 295724, 8 pages. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/295724>
- Maslova L.N., Shishkina G.T., Bulygina V.V., Markel A.L., Naumenko E.V. Brain catecholamines and the hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system in inherited arterial hypertension. *Neurosci. Behav. Physiol.* 1998;28(1):38-44.
- Moraitis A., Stratakis C. Adrenocortical Causes of Hypertension. *SAGE-Hindawi Access to Res. Int. J. Hypertens.* 2011; Article ID 624691, 10 pages. DOI: 10.4061/2011/624691
- Nalivaiko E. Frontiers in research review: stress and hypertension animal models of psychogenic cardiovascular disorders: what we can learn from them and what we cannot. *Clin. Expr. Pharmacol. Physiol.* 2011;38:115-125.
- Naumenko E.V., Maslova L.N., Gordienko N.I., Amstislavski S.Y., Dygalo N.N., Markel A.L. Persistent hypotensive effect of l-DOPA given early during development to rats with inherited stress-induced arterial hypertension. *Devel. Brain Res.* 1989;46:205-212.
- Naumenko E.V., Maslova L.N., Markel A.L. Correction of arterial blood pressure in adult rats with inherited stress-induced arterial hypertension by enhancement of catecholamine metabolism in early postnatal period. *Endocrinol. Experim.* 1990;24:241-248.
- Pickering T., James G., Boddie C., Harshfield G., Blank S., Laragh J. How common is white coat hypertension? *JAMA.* 1988;259(2):225-228. DOI: 10.1001/jama.259.2.225
- Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B., Bravata D.M., Dai S., Ford E.S., Fox C.S., Fullerton H.J., Gillespie C., Hailpern S.M., Heit J.A., Howard V.J., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Makuc D.M., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., Moy C.S., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nichol G., Paynter N.P., Soliman E.Z., Sorlie P.D., Sotoodehnia N., Turan T.N., Virani S.S., Wong N.D., Woo D., Turner M.B. Heart disease and stroke statistics: 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:e2-e220.
- Shankar A., McMunn A., Banks J., Steptoe A. Loneliness, social isolation, and behavioral and biological health indicators in older adults. *Health Psychol.* 2011;30:377-385.
- Sparrenberger F., Cichelerio F.T., Ascoli A.M., Fonseca F.P., Weiss G., Berwanger O., Fuchs S.C., Moreira L.B., Fuchs F.D. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *J. Hum. Hypertens.* 2009;23:12-19.
- Trudel X., Brisson C., Milot A. Job strain and masked hypertension. *Psychosom. Med.* 2010;72:786-793.
- Waddington C.H. Genetic assimilation. *Adv. Genet.* 1961;10:257-290.