

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА НА СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА

Луцкий И. С.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

EFFECTS OF CHRONIC PSYCHOSOCIAL STRESS ON THE CONDITION OF CEREBRAL BLOOD FLOW

Lutskyi I.S.

State educational organization of higher professional education «Donetsk National Medical University named after M. Gorky»,
Donetsk

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Проанализировать характер влияния факторов хронического психосоциального стресса (ХПСС) на показатели мозгового кровотока.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовали 160 машинистов магистральных локомотивов (ММЛ) и помощников машинистов (ПМ), профессия которых оценивается как одна из наиболее стрессогенных. В качестве контроля обследовали 100 практически здоровых добровольцев. Активность стрессорной системы оценивали по содержанию гормонов стресса (АКТГ, кортизола, адреналина). Функцию эндотелия изучали по продукции вазорегуляторов оксида азота и эндотелина-1. Методом ультразвуковой доплерографии измеряли линейную скорость кровотока по средней мозговой артерии, толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии, оценивали результаты эндотелийзависимой вазодилатации. Динамику показателей артериального давления изучали методом холтеровского мониторингирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Действие факторов ХПСС приводит к длительному повышению уровня гормонов стресса в крови и вызывает развитие вазоконстрикции, на фоне которой запускаются процессы эндотелиальной дисфункции с нарушением образования оксида азота и повышенной секрецией эндотелина 1, с последующим формированием артериальной гипертензии. По мере прогрессирования указанных процессов наблюдается снижение показателей мозгового кровотока. Обнаруженное увеличение размеров комплекса интима-медиа общей сонной артерии коррелирует со степенью тяжести артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции. Результаты проведенной пробы с эндотелий-зависимой вазодилатацией выявили нарушения в деятельности эндотелия сосудов у ММЛ и ПМ.

ВЫВОДЫ. Действие факторов хронического психосоциального стресса приводит к снижению показателей мозгового кровотока, как следствие развития эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии, формирование которых обусловлено высокими уровнями циркулирующих в крови гормонов стресса. Указанные процессы приводят к функциональной несостоятельности эндотелия сосудов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гормоны стресса, хронический психосоциальный стресс, мозговой кровоток, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия.

AIMS. To analyze the influence of chronic psychosocial stress (CPSS) factors on the cerebral blood flow (CBF) characteristics.

MATERIALS AND METHODS. 160 locomotive machinists (LM) and machinist assistants (MA), whose profession is estimated as one of the most stressful, were enrolled in this study. 100 practically healthy volunteers were included in the control group. The activity of the stressor system was assessed by the plasma levels of stress hormones (ACTH, cortisol, adrenaline). The function of the endothelium was studied by determining the production of vasoregulators, such as nitric oxide and endothelin-1. Using ultrasound Doppler sonography, we measured the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery, and evaluated the results of endothelium-dependent vasodilation. The blood pressure dynamics was studied using the Holter monitoring.

RESULTS AND DISCUSSION. The effects of the CPSS factors lead to a prolonged increase in stress hormones levels in the blood and cause the vasoconstriction. On the background of the arisen vasoconstriction, the processes of endothelial dysfunction (ED) are triggered with impaired formation of nitric oxide and increased secretion of endothelin 1, that also leads to arterial hypertension. With the progression of these processes, there is a decrease in CBF. The observed increase in the size of the intima-media complex of the common carotid artery correlates with the severity of arterial hypertension and ED. The results of endothelium-dependent vasodilation test revealed abnormalities in the activity of the vascular endothelium in LM and MA groups.

CONCLUSIONS. The effects of CPSS factors lead to a decrease in CBF. The cause of such phenomenon is the development of ED and arterial hypertension, which are formed due to high levels of stress hormones circulating in the blood. These processes lead to functional failure of the vascular endothelium.

KEY WORDS: stress hormones, chronic psychosocial stress, cerebral blood flow, endothelial dysfunction, arterial hypertension.

В последние годы достигнут значительный прогресс в результате эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований, в которых дается оценка психосоциальному стрессу и его влиянию на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Характерными признаками реакции организма на стресс является активация центральных симпатических структур и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), которые направлены на восстановление гомеостаза [2]. Острый стресс носит адаптивный характер; хроническое стрессовое воздействие сопровождается дезадаптивными реакциями и выступает в качестве предрасполагающего и участвующего фактора в развитии ССЗ [3, 4]. Мозг играет ключевую роль в реакции на стресс, обеспечивает механизмы преодоления последствий стрессовых воздействий и регулирует процессы восстановления. Действие стрессоров приводит к активации определенных областей мозга, что связано с повышенной нейрональной активностью и требует увеличения кровотока для обеспечения метаболических потребностей. Важнейшая роль в этом принадлежит нервно-сосудистой единице, включающей нейрон, астроглию и церебральный микрососуд. При активации нейронов через астроциты поступают сигналы к местным артериолам, вызывая их дилатацию и увеличение кровотока [5, 6]. Важнейшая роль в этих реакциях отводится эндотелию сосудов, который принимает непосредственное участие в реакциях расширения сосудов и увеличения кровотока. Возникающая при хроническом стрессе эндотелиальная дисфункция способствует утолщению комплекса интима-медиа [7, 8], развитию артериальной ригидности [8] и атеросклероза [9].

Материалы и методы. В качестве объекта исследования обследовали 160 машинистов магистральных локомотивов (ММЛ) и помощников машинистов (ПМ), работа которых Международной организацией труда признана одной из наиболее стрессогенных. Они составили основной объект исследования (ОИ). Подверженность воздействию стресса оценивали с использованием шкалы психологического стресса PSM-25 (Lemure L. et al., 1990). В исследование включали машинистов и помощников с показателями психологической напряженности выше среднего. Сформировали 5 групп ММЛ и ПМ в зависимости от возраста и стажа работы (длительности действия стресса). Группа (гр.) 1–30 машинистов и помощников после окончания техникума, возраст $19,32 \pm 0,91$ (стаж работы до 1 года); гр. 2–39 человек, возраст $27,28 \pm 1,28$ (стаж работы 5–7 лет); гр. 3–31 ММЛ и ПМ, возраст $37,32 \pm 1,08$ (стаж работы 14–17 лет); гр. 4–30 человек, возраст $46,97 \pm 1,07$ (стаж работы 21–24 года) и гр. 5–30 обследованных, возраст $56,5 \pm 1,05$ (стаж работы 30–34 года). В качестве контроля обследовали 100 практически здоровых мужчин — добровольцев, составивших контрольный контингент (КК), они имели низкие показатели психологической напряженности. КК был распределен на группы, идентичные по возрастным параметрам ММЛ и ПМ: гр. 1–20 человек, возраст $19,62 \pm 0,87$; гр. 2–20

добровольцев, возраст $26,42 \pm 0,78$; гр. 3–20 мужчин, возраст $34,52 \pm 1,19$; гр. 4–20 человек, возраст $45,09 \pm 1,05$ и гр. 5–20 добровольцев, возраст $55,34 \pm 1,10$.

Активность стрессорной системы оценивали по уровню в крови гормонов стресса (ГС): адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола (КР) и адреналина (А) методом ИФА.

Секреторную функцию эндотелия сосудов изучали по содержанию в крови ЕТ-1 и NO. ЕТ-1 в сыворотке крови исследовали методом ИФА. Продукцию оксида азота (NO) эндотелием изучали по уровню его стабильного метаболита нитрит-аниона NO-2 с применением реактива Грисса. Показатели биохимической реакции регистрировали на спектрофотометре “Specord 200” при длине волны 546 нм.

УЗДГ сосудов головного мозга выполняли на ультразвуковом доплеровском аппарате VIVID3, компании GE (США) в режиме триплексного сканирования датчиком 7 МГц. Оценивали линейную скорость кровотока (ЛСК) по средним мозговым артериям (СМА). Изучали систолическую (V_s) и диастолическую (V_d) ЛСК.

Измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) проводили на ультразвуковом доплеровском аппарате VIVID-3, компании GE (США), в режиме триплексного сканирования, датчиком 7 МГц в области задней стенки основной артерии на расстоянии 1 см от ее бифуркации с двух сторон.

Проводили исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭВД) в ответ на пробу с реактивной гиперемией. Для этого на ультразвуковом аппарате VIVID-3, датчиком 7 МГц измеряли диаметр плечевой артерии в месте локтевого сгиба. После измерения АД в компрессионную манжету накачивали воздух до уровня, превышающего на 50 мм рт. ст. систолическое АД и оставляли на 5 минут. Через 1 минуту после декомпрессии повторно измеряли диаметр плечевой артерии. За норму принимали расширение плечевой артерии более, чем на 10% от исходного.

Мониторирование артериального давления (АД) осуществляли на аппарате «Кардиотехника 04», производства ИНКАРТ, Россия. Регистрация АД проводилась осцилометрическим методом регистрации тонов с общим числом измерений в сутки более 50.

Для статистической обработки полученной информации использовали пакет прикладных программ «Statistica — 7.0» компании StatSoft. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки межгрупповой разницы использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для качественных признаков рассчитывали критерий χ^2 Пирсона. Анализ связи (корреляции) двух признаков определяли методом ранговой корреляции Спирмена. Разница считалась значимой, если p -значение было меньше 0,05 ($p < 0,05$). Результаты представлены в виде медиана (10-й — 90-й процентиль) (Me (P10–P90)).

Результаты и обсуждение. Подтверждением активности стрессорных систем у ММЛ и ПМ явилось увеличение содержания в крови гормонов стресса. В пер-

вые годы действия ХПСС наблюдали статистически значимое увеличение содержания АКТГ и Кр (табл. 1). Однако, в гр. 2 машинистов и помощников отметили снижение продукции гормонов стресса, значения которых приближались к показателям соответствующей группы контроля. С нашей точки зрения, это свидетельствует о включении механизмов отрицательной обратной связи [10] и переходе организма на новый уровень регуляции гомеостаза [11]. Через 12–15 лет действия ХПСС, достигнутый на предыдущем этапе уровень организации гомеостаза оказался не достаточно готовым к продолжающим поступать внешним вызовам: вновь возрастает продукция АКТГ и глюкокортикоидных гормонов, которая сохраняется до окончания исследования. Содержание адреналина в группах ММЛ и ПМ было статистически значимо ниже, в сравнении с группами контроля (таблица 1). Адреналин — быстро высвобождающийся трансмисмиттер в ответ на действие стрессоров. При длительной стимуляции мозгового слоя надпочечников стрессорами происходит снижение его базовой секреции [12], что мы и наблюдали в исследовании, т. к. забор крови у ММЛ и ПМ производили в период отдыха.

Изучение параметров кровотока по СМА свидетельствует о негативном влиянии факторов ХПСС на состояние мозговой гемодинамики. В гр. 1 машинистов и помощников линейная скорость кровотока была статистически значимо выше показателей в аналогичной группе контроля (рис. 1). Начиная с гр. 2 намечалась тенденция к снижению ЛСК в группах ММЛ и ПМ, и контроле. Оценивая темпы снижения скорости кровотока следует отметить, что они были выше в группах машинистов и помощников. Так, за период наблюдения снижение VS составило 69,2% у ММЛ и ПМ и 20,6% в контроле ($p < 0,0001$ и $p = 0,0002$ соответственно). Еще более существенным оказалось снижение VD у ММЛ и ПМ: разница в значениях ЛСК между гр. 1 и гр. 5 составила 2,48 раза, в то время как в контроле она была равна 17,4% ($p < 0,0001$ и $p = 0,014$). Представленные темпы снижения ЛСК привели к статистически значимым различиям между группами машинистов и по-

мощников, и контролем по VS начиная с гр. 4, по VD начиная с гр. 3. Если снижение параметров кровотока в контроле следует рассматривать как возрастное [13], то более интенсивное снижение ЛСК у ММЛ и ПМ следует соотнести с действием факторов ХПСС.

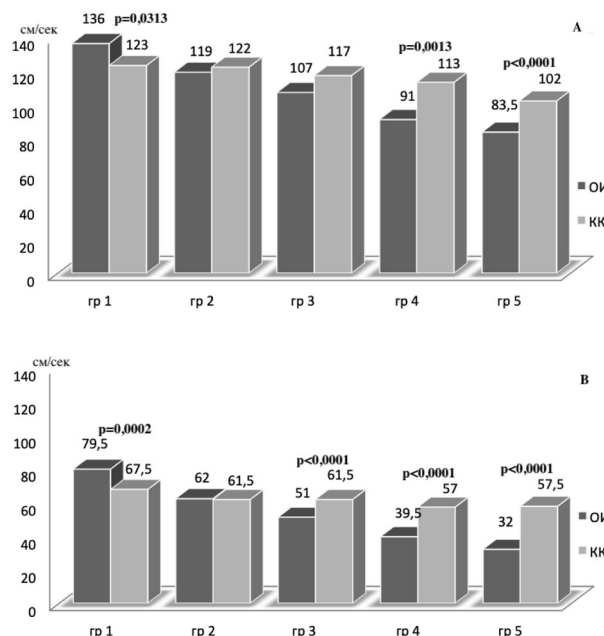


Рисунок 1.

Сравнение показателей VS (А) и VD (В) ЛСК по средним мозговым артериям между группами ММЛ и ПМ, и контролем

Анализ значений индексов пульсации Гослинга (IP) и резистентности Пурсело (IR) показал, что в группах контроля на фоне снижения кровотока происходит постепенное уменьшение указанных индексов, что характерно для возрастных изменений в сосудах. У машинистов и помощников IR вырос на 48,8%, а IP увеличился на 69,7%, что носило статистически значимый характер ($p < 0,001$). Учитывая мышечный тип строения СМА рост указанных индексов свидетельствует об увеличении периферического сосудистого сопротивления (особенно, в гр. 4 и гр. 5).

Таблица 1

Содержание гормонов стресса (АКТГ, Кр и А) в исследуемых группах

Показатель		Группы				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
АКТГ, пмоль/л	ОИ	41,07* (22,40–93,11)	17,09 (10,35–31,24)	49,88* (22,87–75,10)	40,40* (18,56–88,36)	42,1* (25,68–77,00)
	КК	27,87 (18,89–32,53)	27,34 (21,37–34,4)	24,59 (20,68–29,98)	31,5 (21,28–36,68)	27,92 (25,52–31,94)
Кр, нмоль/л	ОИ	402,8* (237,6–589,9)	360,7 (259,6–466,7)	422,8* (377,9–497,3)	520,9* (344,3–560,7)	437,2* (285,2–557,5)
	КК	335,6 (303,9–371,2)	352,1 (299,4–419,7)	395,3 (316,3–419,5)	335,4 (303,6–395,0)	358,6 (321,7–374,5)
А, пг/мл	ОИ	22,64*** (23,06–26,57)	28,69*** (26,74–32,05)	27,26*** (27,06–31,74)	23,96*** (26,15–27,91)	37,14* (33,05–47,29)
	КК	43,45 (34,62–53,89)	39,66 (33,4–58,73)	40,04 (22,23–55,19)	38,17 (22,43–49,8)	41,49 (31,89–53,69)

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ в сравнении с соответствующей группой контроля.

Функциональное состояние сосудистой системы во многом определяется секреторной активностью эндотелия, в частности, продукцией сосудистых вазорегуляторов [14]. Полученные в исследовании изменения характеристик мозгового кровотока вызвали необходимость оценки секреторной активности эндотелия. Как известно, нарушение процессов образования NO вызывает формирование эндотелиальной дисфункции [15]. Уже в начале исследования в гр.1 машинистов и помощников, содержание NO-2 (таблица 2) на 67% превышало показатели у добровольцев ($p < 0,0001$). По нашему мнению, увеличение продукции NO-2 является адаптивным ответом на вазоконстрикцию [16], вызванную прямым сосудосуживающим влиянием высоких концентраций кортизола [17] и катехоламинов [18]. В гр.2 и гр. 3 сохранялись высокие уровни NO-2 ($p < 0,0001$). Однако, в гр. 4 концентрация NO-2 снизилась на 41,4% в сравнении с гр. 3 машинистов и помощников и отличалась от гр. 4 контроля на 25,8% ($p = 0,269$). В гр. 5 снижение NO-2 продолжилось, и его содержание стало статистически значимо ниже значений в аналогичной группе контроля ($p = 0,0001$).

Возникший дисбаланс в функционировании эндотелия нашел отражение и в характере обмена ET-1 у машинистов и помощников (таблица 2). Так в гр. 1 и гр. 2 содержание ET-1 превышает его концентрацию в группах контроля, но не имеет статистической значимости. На фоне интенсивной секреции NO-2 в гр. 3 отмечается существенный рост уровня ET-1: его значения были на 33,6% выше показателей в гр. 3 контроля ($p = 0,0062$). В гр. 4 содержание ET-1 достигло наибольших значений за весь период наблюдения: они были выше показателей в контроле в 3,4 раза ($p = 0,0012$). На этом фоне происходит снижение секреции NO (одной из возможных причин снижения секреции NO является способность ET-1 блокировать активность eNOS в эндотелиоцитах [19]). В гр. 5 сохраняются высокие уровни ET-1, значения которого в 1,9 раза выше показателей в контроле ($p = 0,0002$). Следует отметить, что одним из путей стимуляции образования ET-1 служит экспрессия гена Edn1, осуществляемая посредством воздействия высоких концентраций кортизола на глюкокортикоидные рецепторы почечных канальцев [20].

Существенное влияние на мозговую гемодинамику оказывает артериальная гипертензия (АГ) [21]. Не вызывает сомнений участие факторов хронического стресса в ее развитии [22]. Принято считать, что стресс способствует развитию АГ, в основном, через активацию симпатического отдела нервной системы. Однако, полная блокада симпатических рецепторов не приводит к нормализации артериального давления, что предполагает наличие и других факторов ее возникновения при действии стресса [23].

С первых лет наблюдения систолическое АД (САД) в группах машинистов и помощников было статистически значимо выше показателей в контрольных группах (рисунок 2). Анализ корреляционных зависимостей позволил установить тесную прямую связь между цифрами САД и длительностью действия ХПСС ($R = 0,62$, $p < 0,0001$), что свидетельствует об участии факторов хронического стресса в формировании артериальной гипертензии. При оценке значений диастолического АД (ДАД), оно также было статистически значимо выше у машинистов и помощников ($p < 0,0001$) и имело прямую тесную корреляцию с длительностью пребывания в условиях действия ХПСС ($R = 0,61$, $p < 0,0001$). Максимальный рост значений ДАД у машинистов и помощников отмечался в гр. 4 и гр. 5, в которых наблюдали наиболее высокое содержание вазоконстриктора ET-1 на фоне сниженного уровня NO-2.

Полученные данные позволяют утверждать, что решающая роль в развитии и прогрессировании АГ при действии ХПСС принадлежит на ранних стадиях формирования гипертензии избыточной продукции глюкокортикоидов и катехоламинов, в более поздний период важное значение в прогрессировании АГ приобретает эндотелиальная дисфункция. В свою очередь АГ усугубляет течение эндотелиальной дисфункции и способствует повреждению нервно-сосудистых единиц, ухудшая энергетическое обеспечение мозга [24].

Свидетельством повреждения эндотелия сосудов при действии факторов ХПСС является увеличение размеров КИМ ОСА у машинистов и помощников (рисунок 3). За период наблюдения толщина КИМ ОСА у ММЛ и ПМ выросла на 60,8%, в контроле прирост составил 27,9%. В группах контроля увеличение КИМ ОСА происходит после 40 лет, что

Таблица 2

Содержание эндотелиальных вазорегуляторов и натрийуретических пептидов в исследуемых группах

Показатель		Группы				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
NO2-, мкмоль/л	ОИ	7,6*** (6,01–9,05)	8,16*** (7,31–8,61)	8,06*** (6,53–10,43)	5,70 (4,7–6,64)	3,30*** (2,44–4,07)
	КК	4,55 (4,46–4,61)	4,52 (4,42–4,67)	4,53 (4,47–4,63)	4,53 (4,42–4,71)	4,43 (4,36–4,52)
ЭТ-1, пг/мл	ОИ	7,33 (5,74–8,92)	7,27 (5,70–11,8)	9,34** (6,73–13,86)	8,64** (7,14–10,11)	12,3** (7,79–62,90)
	КК	6,01 (5,73–6,82)	6,89 (6,16–7,39)	6,99 (5,37–7,60)	6,34 (5,8–7,22)	6,66 (5,82–7,46)

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ в сравнении с соответствующей группой сравнения.

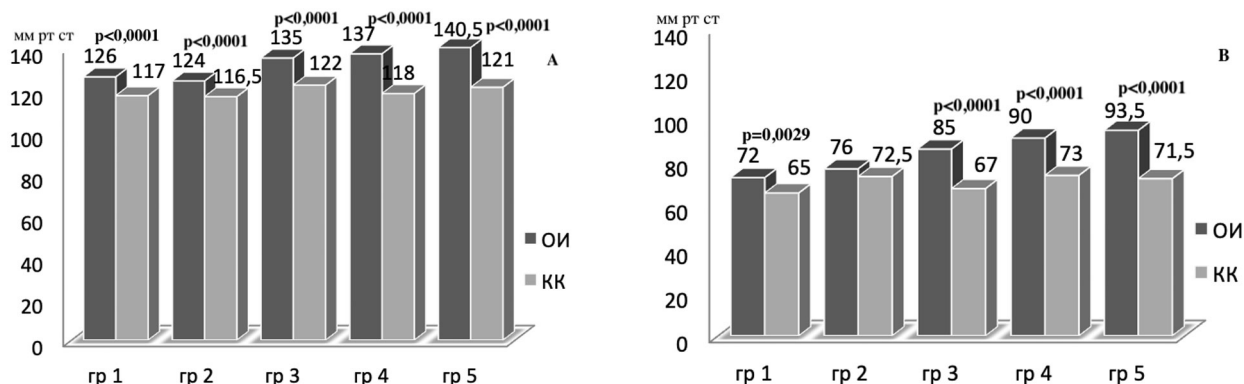


Рисунок 2.

Сравнение значений систолического АД (А) и диастолического АД (В) между группами ММЛ и ПМ, и контролем.

согласуется с литературными данными об увеличении размеров КИМ ОСА в старших возрастных группах [25]. Статистически значимую разницу КИМ ОСА наблюдали уже между гр. 1 и гр. 2 ($p = 0,0184$) с меньшими их размерами у машинистов и помощников. Максимальную динамику в увеличении размеров комплекса зафиксировали между гр. 3 и гр. 4 ММЛ и ПМ, что совпало с наибольшими значениями ET-1 на фоне снижения секреции NO. Проведенный корреляционный анализ выявил умеренную прямую связь между размерами КИМ ОСА и продукцией ET-1 ($R = 0,37$, $p < 0,0001$) и отрицательную связь с содержанием NO ($R = -0,57$, $p < 0,0001$), что отражает зависимость ремоделирования общей сонной артерии от интенсивности процессов эндотелиальной дисфункции в условиях действия ХПСС. Важное значение в ремоделировании сосудов принадлежит и артериальной гипертензии [26]. В проведенном исследовании получена прямая умеренная корреляция между размерами КИМ ОСА у машинистов и помощников с систолическим АД ($R = 0,34$, $p < 0,0001$) и диастолическим АД ($R = 0,50$, $p < 0,0001$).

Информативным неинвазивным методом, позволяющим оценить функциональное состояние эндотелия сосудов по его способности выделять NO и вызывать расслабление гладкомышечных клеток и расширение сосудов в ответ на пробу с гиперемией, является метод эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) [27]. При проведении пробы (рисунок 3) в гр. 1 и гр. 2 машинистов и помощников, а также во всех группах контроля, расширение плечевой артерии превышало 10%, что соответствует нормативным значениям и расценивается как адекватная. Между тем, между гр. 2 ММЛ и ПМ, и аналогичной группой контроля имелась статистически значимая разница в выраженности вазодилатации, что можно связать с неблагоприятным влиянием стрессоров. В гр. 3 машинистов и помощников расширение плечевой артерии не достигло 10% и тенденция к снижению продолжилась в гр. 4 и гр. 5. Полученные результаты пробы на ЭЗВД позволяют утверждать, что пребывание в условиях действия факторов ХПСС приводит к функциональной несостоятельности эндотелия

сосудов, снижая их способность адекватно реагировать на поступающие вызовы. Учитывая, что в гр. 4 и гр. 5 ММЛ и ПМ наблюдали снижение образования NO-2, причиной снижения реактивности эндотелия сосудов в проведенной пробе ЭЗВД, следует считать эндотелиальную дисфункцию.

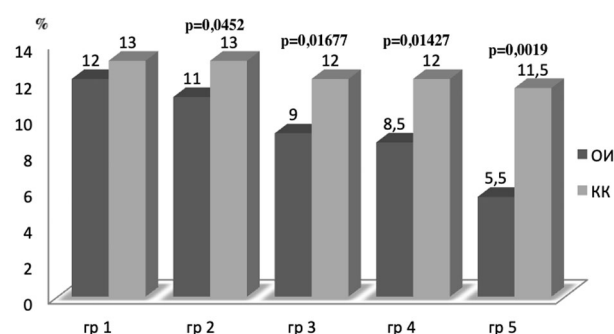


Рисунок 3.

Сравнение результатов пробы на ЭЗВД между группами ММЛ и ПМ, и контролем.

Выводы. Таким образом, проведенное исследование показало, что действие факторов хронического психосоциального стресса приводит к длительной циркуляции в крови высоких уровней гормонов стресса. Возникающая в результате этого эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия выступают в качестве причин, способствующих снижению линейной скорости мозгового кровотока и вызывающих функциональную несостоятельность эндотелия сосудов. Полученные данные свидетельствуют о повышенном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний у обследованного контингента пациентов, что вызывает необходимость оценивать показатель суммарного кардиоваскулярного риска и проводить целенаправленную профилактику артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции.

Результаты исследования позволяют предположить, что вызываемое факторами ХПСС снижение мозговой гемодинамики и нарушение функции эндотелия могут явиться причинами формирования нейро-васкулярной несостоятельности.

Список литературы.

1. Kivimäki, M. IPD-Work Consortium. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals / M. Kivimäki, M. Jokela, S. T. Nyberg et al. // *Lancet*. — 2015. — Vol. 386(10005). P. 1739–1746. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60295-1.
2. McEwen, B. S. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load / B. S. McEwen // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 840. — P. 33–44. DOI: ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629234.
3. Jackson, C. A. Psychological Distress and Risk of Myocardial Infarction and Stroke in the 45 and Up Study A Prospective Cohort Study [Electronic resource] / C. A. Jackson, C. L. M. Sudlow, G. D. Mishra // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. — 2018. — Vol. 11. — P. e004500. URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004500> (date of appeal: 20.12.2018).
4. Hamer, M. Psychological distress as a risk factor for death from cerebrovascular disease / M. Hamer, M. Kivimäki, E. Stamatakis et al. // *CMAJ*. — 2012. — Vol. 184. No. 13. P. 1461–1466. DOI: 10.1503/cmaj.111719.
5. Wei, W. Spatial and temporal heterogeneities of capillary hemodynamics and its functional coupling during neural activation [Electronic resource] / W. Wei, Y. Li, Z. Xie et al. // *IEEE Trans. Med. Imaging*. — 2018. — Nov 26. URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8543850>.
6. Straub, S. V. Dynamic inositol trisphosphate-mediated calcium signals within astrocytic endfeet underlie vasodilation of cerebral arterioles / S. V. Straub, A. D. Bonev, M. K. et al. // *J. Gen. Physiol.* — 2006. — Vol. 128. — P. 659–669.
7. Roepke, S. K. Relationship between chronic stress and carotid intima-media thickness (IMT) in elderly Alzheimer's disease caregivers / S. K. Roepke, M. Allison, R. Von Känel et al. // *Stress*. — 2012. — Vol. 15. No. 2. — P. 121–129. DOI: 10.3109/10253890.2011.596866.
8. Bomhof-Roordink, H. Associations between life stress and subclinical cardiovascular disease are partly mediated by depressive and anxiety symptoms / H. Bomhof-Roordink, A. Seldenrijk, H. P. van Hout et al. // *J. Psychosom. Res.* — 2015. — Vol. 78. — P. 332–339. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.02.009.
9. Meng, L. B. Chronic stress: a crucial promoter of cell apoptosis in atherosclerosis [Electronic resource] / L. B. Meng, M. J. Shan, Z. M. Yu et al. // *J. Int. Med. Res.* — 2019. — Jan. 31:300060518814606. URL: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300060518814606?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Across.ref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed.
10. Herman, J. P. Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms / J. P. Herman, J. M. McKlveen, M. B. Solomon et al. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2012. — Vol. 45. — P. 292–298. DOI: 10.1590/S0100-879X2012007500041.
11. McEwen, B. S. Stress- and allostasis-induced brain plasticity / B. S. McEwen, P. J. Gianaros // *Annu. Rev. Med.* — 2011. — Vol. 62. — P. 431–45. DOI: 10.1146/annurev-med-052209-100430.
12. Hayashi, T. Temporal changes of the adrenal endocrine system in a restraint stressed mouse and possibility of postmortem indicators of prolonged psychological stress / T. Hayashi, K. Ikematsu, Y. Abe // *Leg. Med. (Tokyo)*. — 2014. — Vol. 16, No. 4. — P. 193–196. DOI: 10.1016/j.legalmed.2014.03.005.
13. Wu, C. Age-Related Changes of Normal Cerebral and Cardiac Blood Flow in Children and Adults Aged 7 Months to 61 Years [Electronic resource] / C. Wu, A. R. Honarmand, S. Schnell [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* — 2016. — Vol. 5, N1. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859381/>.
14. Khaddaj Mallat, R. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system / Mallat R. Khaddaj, John C. Mathew, D. J. Kendrick et al. // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* — 2017. — Vol. 54, No. 7–8. — P. 458–470. DOI: 10.1080/10408363.2017.1394267.
15. Shimokawa, H. Diverse Functions of Endothelial NO Synthases System: NO and EDH / H. Shimokawa, S. Godo // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 67, No. 5. — P. 361–366. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000348.
16. Bruder-Nascimento, T. Chronic stress improves NO- and Ca²⁺ flux-dependent vascular function: a pharmacological study / T. Bruder-Nascimento, D. H. Campos, A. C. Cicogna et al. // *Arq. Bras. Cardiol.* — 2015. — Vol. 104, No. 3. — P. 226–33. DOI: 10.5935/abc.20140207.
17. Molnar, G. A. Glucocorticoid-related signaling effects in vascular smooth muscle cells / G. A. Molnar, C. Lindschau, G. Dubrovskaya et al. // *Hypertension*. — 2008. — Vol. 51, No. 5. — P. 1372–1378. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105718.
18. Veyama, T. Molecular mechanism of emotional stress-induced and catecholamine-induced heart attacks / T. Veyama, E. Senba, K. Kasamatsu et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2003. — Suppl. 1. — S. 115–118.
19. Sun, X. Endothelin-1 induces a glycolytic switch in pulmonary arterial endothelial cells via the mitochondrial translocation of endothelial nitric oxide synthase / X. Sun, S. Kumar, S. Sharma et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2014. — Vol. 50, No. 6. — P. 1084–10895. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0187OC.
20. Stow, L. R. Dexamethasone stimulates endothelin-1 gene expression in renal collecting duct cells / L. R. Stow, G. E. Voren, M. L. Gumz et al. // *Steroids*. — 2012. — Vol. 77, No. 5. — P. 360–366. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.12.011.
21. Avolio, A. Cerebral Haemodynamics: Effects of Systemic Arterial Pulsatile Function and Hypertension [Electronic resource] / A. Avolio, M. O. Kim, A. Adji et al. // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2018. — Vol. 20, No. 3. — 20. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11906-018-0822-x>.
22. Wu, C. Age-Related Changes of Normal Cerebral and Cardiac Blood Flow in Children and Adults Aged 7 Months to 61 Years [Electronic resource] / C. Wu, A. R. Honarmand, S. Schnell et al. // *J. Am. Heart. Assoc.* — 2016. — Vol. 5, N1. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859381/>. doi: 10.1161/JAHA.115.002657.
23. Ayada, C. The relationship of stress and blood pressure effectors / C. Ayada, Ü. Toru, Y. Korkut // *Hippokratia*. — 2015. — Vol. 19, No. 2. — P. 99–108. PMID: PMC4938117.
24. de Montgolfier, O. High Systolic Blood Pressure Induces Cerebral Microvascular Endothelial Dysfunction, Neurovascular Unit Damage, and Cognitive Decline in Mice / O. de Montgolfier, A. Pinçon, P. Pouliot et al. // *Hypertension*. — 2019. — Vol. 73, No. 1. — P. 217–228. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12048.
25. Loizou, C. P. Multiscale amplitude-modulation frequency-modulation (AM-FM) texture analysis of ultrasound images of the intima and media layers of the carotid artery / C. P. Loizou, V. Murray, M. S. Pattichis et al. // *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* — 2011. — Vol. 15, No. 2. — P. 178–88. DOI: 10.1109/TITB.2010.2081995.
26. Brown, I. A. M. Vascular Smooth Muscle Remodeling in Conductive and Resistance Arteries in Hypertension / I. A. M. Brown, L. Diederich, M. E. Good et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2018. — Vol. 38, No. 9. — P. 1969–1985. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311229.
27. Lekakis, J. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation / J. Lekakis, P. Abraham, A. Balbarini, et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2011. — Vol. 18. — P. 775–789. DOI: 10.1177/1741826711398179.