

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИРКАДИАННОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ РАЗВИТИИ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС ЛИНИИ SHR

М.Л.Благонравов, В.А.Фролов, М.М.Азова, В.А.Горячев

Кафедра общей патологии и патологической физиологии (зав. – В.А.Фролов) РУДН, Москва

С помощью методики телеметрического мониторинга изучали особенности циркадианного профиля АД у самцов крыс линии SHR, находившихся во время эксперимента в полностью свободном двигательном режиме. АД регистрировали в брюшной аорте круглосуточно в течение 4 мес. Полученные данные обрабатывали на нескольких сроках, соответствующих 22, 26, 30, 34 и 38-недельному возрасту животных. Контрольную группу составляли нормотензивные самцы крыс Вистар 22-недельного возраста. Установлено, что в течение исследованного периода среднесуточное, среднедневное и средненочное систолическое и диастолическое АД гипертензивных животных значительно превышало контрольные значения, но практически не менялось по мере увеличения длительности гипертензии. При этом со временем появились прогностически неблагоприятные изменения циркадианного профиля основных показателей, отражающих состояние системной гемодинамики. В частности, наблюдалось достоверное увеличение относительно исходного уровня максимального систолического АД за сутки.

Ключевые слова: артериальное давление, циркадианный индекс, циркадианный профиль, телеметрическое мониторирование, крысы линии SHR

При артериальной гипертензии разного генеза прогноз заболевания зависит не только от уровня АД, но также во многом определяется конфигурацией суточного профиля последнего. В частности, отсутствие значимой разницы между ночным и дневным АД, наблюдаемое при беременности, вторичной гипертензии, сахарном диабете и при других состояниях, коррелирует с частотой возникновения осложнений со стороны органов-мишеней [1]. С другой стороны, согласно концепции Ф.Халберга, гиперамплитудный профиль АД (circadian hyper-amplitude-tension — CHAT), являющийся одним из основных видов нарушений вариабельности сосудистого тонуса (vascular variability disorders — VVD), представляет собой слагаемое “предметаболического синдрома”, объединяющего преддиабет и предгипертонию [2,4], увеличивая риск возникновения мозгового инсульта [3]. Предположительно определенные изменения ритми-

ческих показателей, характеризующих сердечно-сосудистую систему, могут появляться по мере развития артериальной гипертензии. Однако в клинических условиях анализ динамики хроноструктуры сердечно-сосудистой системы при длительном развитии гипертензии представляется довольно затруднительным, поскольку при этом потребовался бы мониторинг АД в течение нескольких лет у одних и тех же пациентов.

Цель данной работы — экспериментальное исследование циркадианного профиля АД на разных сроках гипертензии у крыс методом телеметрического мониторинга. Ценность данного метода подтверждается исследованиями последних лет [5-7].

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на крысах-самцах линии SHR (спонтанно-гипертензивные крысы; $n=5$) и Вистар (контрольная группа; $n=5$). Содержание животных и все манипуляции с ними проводили в соответствии

Адрес для корреспонденции: blagonravovm@mail.ru. Благонравов М.Л.

с приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. Для оценки уровня и циркадианного профиля АД проводили непрерывную 24-часовую его регистрацию методом телеметрического мониторинга на установке "Data Sciences international": у крыс Вистар в возрасте 22 нед, у крыс линии SHR с 22-недельного возраста в течение 4 мес. Крысам в ходе хирургической операции под общим наркозом имплантировали радиотрансмиттеры — устройства, непрерывно измеряющие АД в просвете брюшной аорты и в беспроводном режиме (в виде радиосигнала) передающие данные на воспринимающие устройства с сохранением кривых АД в памяти компьютера. Регистрацию данных начинали через 3 нед после операции. При мониторинге каждое животное содержалось в отдельной клетке, в помещении поддерживался искусственный световой режим: светлая фаза — 7:00-19:00 ч, темная фаза — 19:00-7:00 ч. Полученные данные обрабатывали с помощью программы "Dataquest A.R.T.4.2 Gold". У крыс контрольной и опытной групп (в возрасте 22, 26, 30, 34 и 36 нед) определяли следующие показатели: среднесуточное систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) давление, среднедневное и средненочное САД и ДАД, циркадианный индекс по САД и ДАД, максимальное и минимальное САД и ДАД за 1 сут (САД_{max}, САД_{min}, ДАД_{max}, ДАД_{min}). Вычисляли среднее значение, ошибку среднего. Результаты оценивали с помощью *t* критерия Стьюдента. Достоверными считали отличия при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среднесуточное САД и ДАД спонтанно гипертензивных крыс на всех сроках исследования достоверно превышало уровень нормотензивных животных (табл. 1). При этом значения показателей крыс линии SHR приобретали некоторую тенденцию к увеличению по сравнению с исходным уровнем (22-недельными животными) через 1 мес от начала мониторинга, а затем, в последующие месяцы, уже практически не менялись. Аналогичная картина характерна для среднедневного и средненочного САД и ДАД. Следовательно, исходя из средних значений АД, определяемых за сутки, день и ночь, можно сказать, что период времени, в течение которого проводилось исследование, соответствовал стадии стабильной гипертонии.

Значения циркадианного индекса, рассчитанного по САД и ДАД, приведены в таблице 2. Циркадианный индекс по САД у крыс линии SHR в течение первых 3 мес мониторинга достоверно превышал уровень контрольной группы, при этом отличался высокой стабильностью. Таким образом, у спонтанно-гипертензивных крыс амплитуда между дневным и ночным САД в течение довольно длительного периода является более выраженной по сравнению с нормотензивными животными. Однако к концу 4-го месяца данный показатель приближался к контрольному. Циркадианный индекс по ДАД статистически значимо отличался от нормы лишь у 22- и 34-недельных крыс линии SHR,

Таблица 1. Уровень АД (мм рт. ст.) в контроле (у нормотензивных крыс Вистар) и на разных сроках развития артериальной гипертонии у крыс линии SHR ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Крысы линии SHR					
		22 нед	26 нед	30 нед	34 нед	38 нед	
Среднесуточное	САД	117.7±4.1	189.9±4.1*	201.3±3.2*	200.2±3.7*	195.7±4.5*	201.0±4.5*
	ДАД	88.1±3.8	136.2±6.2*	146.6±2.2*	142.9±3.0*	138.8±2.5*	144.9±4.4*
Среднедневное	САД	117.5±4.3	183.7±3.7*	195.8±3.5*	194.7±3.2*	189.5±4.5*	196.9±4.1*
	ДАД	87.7±3.4	131.1±6.1*	143.1±2.2*	138.7±2.7*	133.6±2.5*	142.4±3.8*
Средненочное	САД	117.9±4.2	196.1±4.5*	206.7±2.9*	205.7±4.6*	201.8±4.3*	205.0±4.8*
	ДАД	88.3±4.0	141.1±6.2*	150.1±2.2*	147.2±3.7*	144.0±2.7*	147.3±5.0*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p \leq 0.05$ по сравнению с контролем.

Таблица 2. Циркадианные индексы в контроле (у нормотензивных крыс Вистар) и на разных сроках развития артериальной гипертонии у крыс линии SHR ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Крысы линии SHR				
		22 нед	26 нед	30 нед	34 нед	38 нед
Индекс по САД	1.01±0.02	1.07±0.01*	1.06±0.01*	1.06±0.01*	1.06±0.01*	1.04±0.00
Индекс по ДАД	1.01±0.02	1.08±0.00*	1.05±0.01	1.06±0.02	1.08±0.01*	1.04±0.01

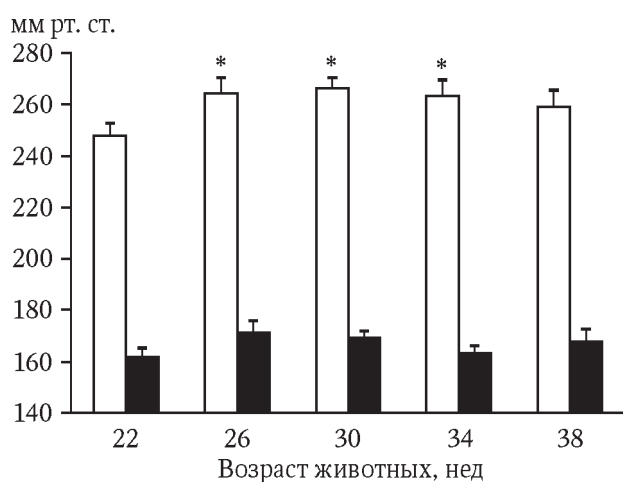


Рис. 1. САДmax (светлые столбики) и САДmin (темные) за сутки у крыс линии SHR на разных сроках развития артериальной гипертензии.

Здесь и на рис. 2: * $p \leq 0.05$ по сравнению с контролем.

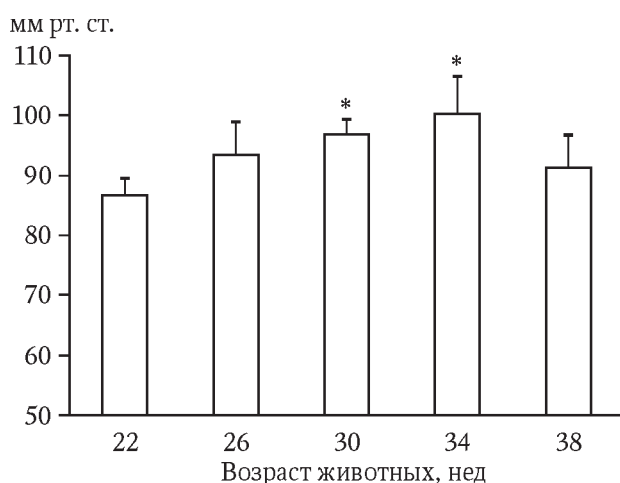


Рис. 2. Разница между САДmax и САДmin за сутки у крыс линии SHR на разных сроках развития артериальной гипертензии.

на остальных сроках незначительное по сравнению с контролем увеличение имело характер тенденции. Следовательно, индекс по ДАД при первичной артериальной гипертензии менее стабилен, чем по САД.

При определении у крыс линии SHR САДmax и САДmin за сутки были получены следующие результаты (рис. 1): САДmax достоверно превышало исходный уровень через 1 мес от начала мониторинга, причем прирост составлял 6.74%. На 2-й и 3-й месяцы САДmax практически не менялось относительно предыдущего срока, а к концу 4-го месяца немного снижалось и отличие потеряло статистическую значимость. САДmin не имело статистически значимого отличия от начального уровня, соответствующего 22-недельному возрасту крыс, ни на одном из последующих сроков эксперимента. Разница между САДmax и САДmin (рис. 2) достоверно увеличивалась к концу 2-го месяца, через 3 мес становилась еще больше, а к исходу 4-го месяца практически возвращалась к исходным значениям. Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличение амплитуды между САДmax и САДmin происходит практически только за счет прироста САДmax.

Таким образом, при нелеченой длительно протекающей артериальной гипертензии стабильный характер повышенного АД с течением времени начинает сочетаться с прогностически неблагоприятными изменениями циркадианного профиля основных показателей, отражающих состояние системной гемодинамики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Хронобиология и хрономедицина: Руководство* / Под ред. С.И.Рапопорта и др. М., 2012.
2. *Cornélissen G., Delcourt A., Toussaint G. et al.* // *Biomed. Pharmacother.* 2005. Vol. 59, Suppl. 1. P. S152-S157.
3. *Cornélissen G., Frolov V., Chibisov S. et al.* // *Вестн. РУДН.* 2010. № 4. С. 16-25.
4. *Gupta A.K., Greenway F.L., Cornelissen G. et al.* // *J. Hum. Hypertens.* 2008. Vol. 22, N 9. P. 627-633.
5. *Huetteman D.A., Bogie H.* // *Methods Mol. Biol.* 2009. Vol. 573. P. 57-73.
6. *Kramer K., Remie R.* // *Methods Mol. Med.* 2005. Vol. 108. P. 51-62.
7. *Potkay J.A.* // *Biomed. Microdevices.* 2008. Vol. 10, N 3. P. 379-392.

Получено 04.02.12