
ОСОБЕННОСТИ ОКОЛОСУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В ДИНАМИКЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**В.А. Горячев, М.Л. Благодеров, М.М. Азова,
Э.В. Величко, Е.Н. Трухина, В.А. Фролов**

Кафедра общей патологии и патологической физиологии
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Макля, 8, Москва, Россия, 117198

Распространенность и значимость артериальной гипертензии в общей структуре заболеваемости определяет широкий круг задач перед исследователями. Важным компонентом в изучении механизмов развития гипертонической болезни являются хронобиологические показатели. Нами было предпринято исследование, направленное на изучение динамики циркадианного профиля частоты сердечных сокращений на различных жизненных сроках у самцов крыс линии SHR, с применением методики телеметрического мониторинга. Полученные результаты демонстрируют изменение характеристик сердечного ритма на разных временных интервалах, что было интерпретировано нами как подавление хронотропной функции сердца.

Ключевые слова: артериальное давление, частота сердечных сокращений, циркадианный индекс, циркадианный профиль, телеметрическое мониторинг, крысы линии SHR.

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в области лечения артериальной гипертензии с применением современных методов фармакотерапии, число пациентов, страдающих гипертонической болезнью, неуклонно увеличивается [4]. В этой связи становится очевидным, что решение данной проблемы лежит в плоскости фундаментальных исследований, позволяющих выявить ранее неизвестные механизмы и принципы развития этой патологии. Накопленные экспериментальные и клинические данные демонстрируют многогранность механизмов регулирования системы кровообращения и многофакторность патогенетических аспектов развития гипертонической болезни. Сложность и многоуровневость управления сердечно-сосудистой системы создает условия возникновения расстройства ее функционирования под влиянием различных триггеров, как внешних, так и внутренних, что, по мнению ряда авторов, объясняет неоднозначные, а часто и противоречивые результаты исследователей [7].

Важнейшим элементом сердечно-сосудистого контура являются регуляторные системы, в частности влияние вегетативной нервной системы (ВНС). Одним из критериев оценки состояния ВНС служит циркадианный профиль частоты сердечных сокращений (ЧСС), важность которого, в качестве диагностической и прогностической составляющей, доказана многочисленными крупными исследованиями (Chicago, Framingham, NHANES) [5; 8].

Целью данной работы являлось изучение динамики циркадианного профиля частоты сердечных сокращений на различных жизненных сроках у самцов крыс линии SHR, в ходе эксперимента с использованием методики непрерывного теле-

метрического мониторинга показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Методика исследования. Эксперимент проводился на 10 самцах крыс, 5 из которых принадлежали линии SHR (спонтанно-гипертензивные крысы), а другие 5 — линии Wistar (контрольная группа).

Для оценки уровня и циркадианного профиля артериального давления и частоты сердечных сокращений проводили его непрерывную 24-часовую регистрацию методом телеметрического мониторинга на установке Data Sciences international (США): у крыс линии Wistar — в возрасте 22 недели, у крыс линии SHR — начиная с возраста 22 и далее в течение 4 месяцев подряд. С этой целью 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 и ЧСС в памяти компьютера. Регистрацию данных начинали спустя 3 недели после операции.

При мониторинге каждое животное содержалось в отдельной клетке, в помещении поддерживался искусственный световой режим: светлая фаза — 7:00—19:00, темная фаза — 19:00—7:00. Обработка полученных данных проводилась с помощью программы DataquestA.R. T.4.2 Gold (США).

У крыс контрольной группы в возрасте 22 недели и у животных опытной группы в возрасте 22, 26, 30, 34 и 36 недель определяли следующие показатели: среднесуточную, дневную и ночную частоту сердечных сокращений (ЧСС сут, ЧСС днев, ЧСС ночн), а также циркадианный индекс (ЦИ ЧСС), представляющий собой частное от ЧСС ночн. и ЧСС днев. Далее вычислялись среднее значение, ошибка среднего. Использовался *t*-критерий Стьюдента. За достоверную принималась разность средних при $p \leq 0,05$. Содержание животных и работа с ними проводились в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977.

Результаты исследования. Данные, представленные в табл. 1, показывают отсутствие достоверных отличий значений среднесуточной частоты сердечных сокращений от контрольной группы на всех сроках. В нашем предыдущем исследовании [1] было показано, что показатели артериального давления у крыс линии SHR тех же возрастов (22—34 нед) также носит стабильный характер. При этом частота сердечных сокращений дневная (ЧСС днев.) практически не изменяется до 26 недели и достоверно снижается к 30 неделе и затем сохраняется на данном уровне до возраста 34 недели. Далее происходит нарастание частоты сердечных сокращений к 38 неделе, и этот показатель уже не имеет достоверного отличия от исходного уровня. Показатель ночной частоты сердечных сокращений (ЧСС ночн.) имеет аналогичную динамику изменений: резкое падение частоты сердечных сокращений к 30 неделе с сохранением этой тенденции до 34 недели и нарастанием показателя к 38 неделе.

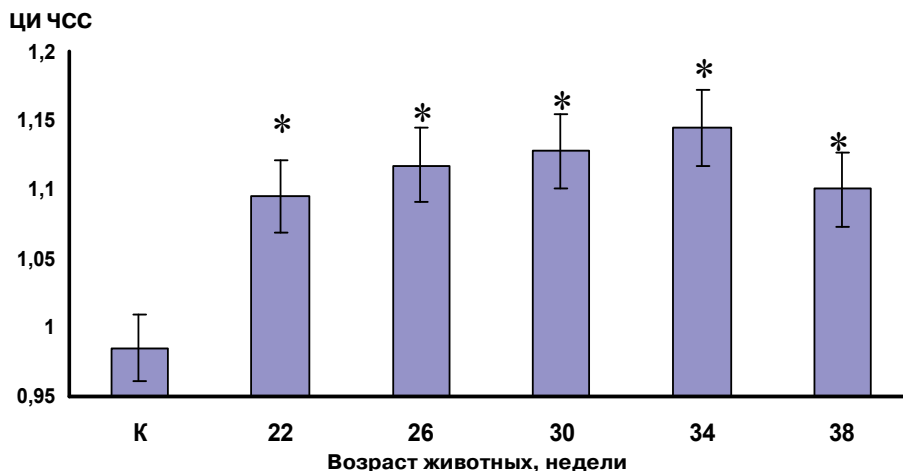
Подтверждением этой закономерности выступает среднесуточная частота сердечных сокращений, имеющая те же характерные изменения, соответствующие возрасту животных.

Данные по частоте сердечных сокращений в контроле (нормотензивные животные) и на различных сроках развития артериальной гипертензии у крыс линии SHR (M ± m)

Показатель	Контроль	Крысы линии SHR различных возрастов				
		22 нед	26 нед	30 нед	34 нед	38 нед
ЧСС сут, уд. мин.	324,85 ± 33,1	328,92 ± 17,74	334,8 ± 11,16	275,85 ± 4,51	281,55 ± 6,31	298,4 ± 10,98
ЧСС днев, уд. мин.	327,1 ± 31,7	314,0 ± 18,2	316,6 ± 14,2	259,5 ± 8,2*	262,7 ± 7,9*	284,8 ± 12,4
ЧСС ночн, уд. мин.	322,4 ± 34,4	343,8 ± 17,2	353,0 ± 8,2	292,2 ± 4,2	300,4 ± 5,1	312,0 ± 9,7

Примечание: звездочками отмечены данные, достоверно отличающиеся от контроля, при $p \leq 0,05$.

На рис. 1 продемонстрированы результаты вычисления циркадианного индекса ЧСС. Все представленные данные достоверно отличаются от контрольной группы. Численное отражение циркадианного индекса имеет некоторую тенденцию к увеличению с 26 недели до 34 недели, но к 38 неделе этот показатель практически возвращается к исходному (22 неделя) уровню опытной группы. Таким образом, можно говорить о достаточной стабильности циркадианного профиля частоты сердечных сокращений на различных жизненных сроках у самцов крыс линии SHR.

**Рис. 1.** Циркадный индекс ЧСС

Примечание: звездочками отмечены данные, достоверно отличающиеся от контроля, при $p \leq 0,05$.

Обсуждение. На основании полученных данных можно косвенно судить об изменении уровня регуляции вегетативной нервной системы при длительном развитии артериальной гипертензии у крыс линии SHR.

По мнению Л.М. Макарова, значение циркадианного индекса частоты сердечных сокращений, находящееся в пределах 1,24—1,44 (M 1,32 ± 0,06), отражает

стабильное состояние временной организации вегетативной нервной системы. Увеличение показателя ЦИ $\geq 1,5$ является результатом повышенной чувствительности сердечного ритма к симпатическому влиянию, а ЦИ $\leq 1,2$ коррелирует с плохим прогнозом и риском внезапной сердечной смерти [2].

Т.А. Спицина и соавт. демонстрируют по результатам своих исследований, что у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией выявлены изменения variability сердечного ритма, с достоверным преобладанием симпатической активности над парасимпатическими влияниями вегетативной нервной системы. При этом роль частоты сердечных сокращений в регуляции кровяного давления снижена. Высказывается предположение, что, несмотря на отсутствие корреляционных зависимостей между показателями АД сист. и АД диаст. и сердечным ритмом, ведущую роль в изменении частоты сердечных сокращений выполняет парасимпатическая отдел ВНС, у лиц с нормотоническим типом ВНС [6].

Ряд авторов находит зависимость между стадией развития гипертонической болезни и изменением вегетативного статуса. Так, в нескольких исследованиях подчеркивается, у пациентов на первой стадии гипертонической болезни имеет место увеличение симпатического влияния на сердечный ритм, однако уже на второй стадии наблюдается угнетение как симпатического, так и парасимпатического эффектов с усилением роли гуморального воздействия [3].

По нашему мнению, резкое изменение частоты сердечных сокращений на 26 неделе связано с изменением вегетативного статуса животных. При этом необходимо отметить, что изменения происходили как в ЧСС днев., так и ЧСС ночн., но сохранялся практически неизменным циркадианный профиль животных, что, видимо, связано с включением определенных внутренних адаптационных механизмов, направленных на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. Полученные данные констатируют, что на протяжении длительного периода времени, соответствующего стадии стабильной артериальной гипертензии, происходит угнетение хронотропной функции сердца.

2. С течением времени прослеживается тенденция к увеличению ЦИ, что свидетельствует об изменении чувствительности миокарда к управляющим стимулам вегетативной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Благодравов М.Л., Фролов В.А., Азова М.М., Горячев В.А.* Характеристика циркадианного профиля артериального давления при длительном развитии гипертензии у крыс линии SHR // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2013. — Т. 155. — № 5. — С. 559—561.
- [2] *Макаров Л.М.* Клиническое значение изменений циркадианного ритма сердца при холтеровском мониторинге // Кардиология. — 1999. — № 11. — С. 34—37.
- [3] *Миронов В.А. и др.* Variability сердечного ритма при гипертонической болезни // Вестник аритмологии. — 1999. — Т. 13. — С. 41—47.

- [4] *Никитина Н.Н., Автандилов А.Г., Петросян К.Р. и др.* Артериальная гипертензия у молодых: эффективность симпатолитической терапии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — № 2. — С. 43—47.
- [5] *Свистунов А.А. и др.* Частота сердечных сокращений как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14. — № 4. — С. 324—331.
- [6] *Спицина Т.А., Спицин А.П.* Вариабельность сердечного ритма у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от исходного вегетативного тонуса // Сибирский медицинский журнал (Томск). — 2011. — Т. 26. — № 2—1. — С. 56—61.
- [7] *Шляхто Е.В., Оганов Р.Г.* Гипертоническая болезнь. Патогенез и прогрессирование с позиции нейрогенных механизмов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — № 1. — С. 5—9.
- [8] *Piccirillo G. et al.* Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. — 2000. — Т. 135. — № 2. — P. 145—152.

REFERENCES

- [1] *Blagonravov M.L., Frolov V.A., Azova M.M., Goryachev V.A.* Circadian blood pressure profile during prolonged hypertension in SHR rats // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. — 2013. — Vol. 155. — № 5. — P. 559—561.
- [2] *Makarov L.M.* The clinical significance of changes in the circadian rhythm of heart Holter // *Cardiology*. — 1999. — № 11. — P. 34—37.
- [3] *Mironov V.A. et al.* Heart rate variability in hypertension // *Bulletin of arhythmology*. — 1999. — V. 13. — P. 41—47.
- [4] *Nikitina N.N., Avtandilov A.G., Petrosyan K.R. et al.* Arterial hypertension in the young: the effectiveness of sympatholytic therapy // *Rational pharmacotherapy in cardiology*. — 2007. — № 2. — P. 43—47.
- [5] *Svistunov A.A. et al.* Heart rate as a risk factor for cardiovascular diseases // *Hypertension*. — 2008. — V. 14. — № 4. — P. 324—331.
- [6] *Spitsina T.A., Spitsin A.P.* Heart rate variability in young patients with hypertension depending on the base autonomic tone // *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. — 2011. — V. 26. — № 2—1. — P. 56—61.
- [7] *Shlyakhto E.V., Oganov R.G.* Hypertension. Pathogenesis and progression from positions of neurogenic mechanisms // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. — 2002. — № 1. — P. 5—9.
- [8] *Piccirillo G. et al.* Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. — 2000. — V. 135. — № 2. — P. 145—152.

CHARACTERISTICS OF THE CIRCADIAN PROFILE OF HEART RATE DURING GENETICALLY DETERMINED HYPERTENSION

**V.A. Goryachev, M.L. Blagonravov, E.V. Velichko,
E.N. Trukhina, V.A. Frolov**

Department of General Pathology and Pathological Physiology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

M.M. Azova

Department of Biology and General Genetics
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

Prevalence and importance of hypertension in the general incidence structure determines a wide range of research problems. Chronobiological indices are of great importance in the investigatory activity concerning mechanisms of essential hypertension. Our work was focused on the dynamics of HR circadian profile at different terms in male SHR rats with the use of telemetry monitoring. The obtained data showed considerable changes of cardiac rhythm in different time intervals which was understood as inhibition of the chronotropic function of the heart.

Key words: blood pressure, heart rate, circadian index, circadian profile, telemetry monitoring, SHR rats.