

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА АД И ЧСС ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

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

Кафедра общей патологии и патологической физиологии Медицинского факультета (зав. — В.А.Фролов) ФГАОУ ВО РУДН, Москва, РФ

У крыс линии SHR разных возрастов (22, 26, 30, 34 и 38 нед) проводили непрерывную круглосуточную регистрацию АД и ЧСС с использованием методики телеметрического мониторинга. Размах и мощность колебаний диастолического АД достоверно снижались на поздних сроках развития артериальной гипертензии (38 нед), что, на наш взгляд, является неблагоприятным прогностическим маркером. Также отмечалось статистически значимое снижение среднедневного, средненочного, максимального ЧСС и мезора на 30-й и 34-й неделе, однако к 38-й неделе достоверного отличия не наблюдалось, что может свидетельствовать о включении адаптационного ответа и его последующем истощении.

Ключевые слова: артериальное давление, частота сердечных сокращений, циркадианный ритм, артериальная гипертензия, спонтанно-гипертензивные крысы (SHR)

В настоящее время перед исследователями стоит ряд задач, требующих изучения не только ранее неизвестных причин патологических процессов, но и их временной организации [3]. В последние десятилетия в качестве методики оценки сердечно-сосудистого риска при эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) все чаще используется хрономедицинский подход, позволяющий обнаружить изменения ритмических показателей на разных этапах развития заболевания [1]. Важной особенностью биоритмов является их генетическая детерминированность и диапазон варьирования, определяющий адаптационные возможности [7]. Вероятно, именно изменения ритмической составляющей являются одним из центральных компонентов патогенеза АГ, дальнейшее изучение которого необходимо для совершенствования ее терапии, оценки прогноза и профилактики [2].

Существенный прогресс в области экспериментальной медицины и хронобиологии был до-

стигнут благодаря методике телеметрического мониторинга для оценки колебательных процессов в регуляции сердечно-сосудистого контура [4-6].

Для изучения динамики циркадианного профиля систолического и диастолического АД, а также ЧСС нами проведено экспериментальное исследование на самцах крыс Вистар и линии SHR с использованием методики телеметрического мониторинга.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на самцах ($n=5$) крыс линии SHR (спонтанно-гипертензивные крысы) и самцах ($n=5$) Вистар. Содержание и работу с животными осуществляли в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. и Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Для оценки уровня АД и ЧСС проводили непрерывную 24-часовую регистрацию методом телеметрического

мониторирования на установке Data Sciences International: у крыс Вистар в возрасте 22 нед, у крыс SHR в возрасте 22, 26, 30, 34 и 38 нед. Для этого крысам в ходе хирургической операции под общим наркозом имплантировали радиотрансмиттеры — устройства, непрерывно регистрирующие АД в просвете брюшной аорты и ЭКГ во II стандартном отведении и в беспроводном режиме (в виде радиосигнала) передающие данные на воспринимающие устройства с сохранением кривых АД и ЧСС в памяти компьютера. При мониторинге каждое животное содержалось в отдельной клетке, в помещении поддерживался искусственный световой режим: светлая фаза — 07:00-19:00 ч, темная фаза — 19:00-07:00 ч. Полученные данные обрабатывали в программе “DataquestA.R.T.4.2 Gold”. Среднее систолическое и диастолическое АД (сАД и дАД) и ЧСС определяли в течение 2 мин с интервалом 15 мин.

Полученные результаты анализировали в программе “Chronos-Fit” методом линейного и нелинейного анализа ритма [8]. Нелинейный анализ представляет собой комбинацию частичного Фурье-анализа с использованием пошаговой регрессии. Методом линейного анализа были получены следующие показатели: среднесуточное сАД и дАД, среднесуточная ЧСС (сАДсут, дАДсут, ЧССсут), среднедневное и средненочное сАД и дАД, среднедневное и средненочное значе-

ние ЧСС (сАДдн, дАДдн, сАДноч, дАДноч, ЧССдн, ЧССноч). При использовании нелинейного анализа вычислялись следующие показатели: мезор — средний уровень сАД, дАД, ЧСС на протяжении 24 ч, максимальное и минимальное сАД, дАД и ЧСС за 1 сут (сАДmax, сАДmin, дАДmax, дАДmin, ЧССmax, ЧССmin), размах колебаний — разница между максимальным и минимальным значением показателя, мощность колебаний (% ритма) — хронобиологический показатель, отражающий долю колебательных процессов (доля значений исследуемого показателя, имеющих колебательный характер распределения в течение суток).

Далее вычисляли среднее значение и ошибку среднего с использованием *t* критерия Стьюдента; достоверными считали различия при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мезор, максимальное и минимальное значение сАД крыс линии SHR на всех сроках эксперимента достоверно превышали уровень аналогичных показателей нормотензивных животных (табл. 1). Размах колебаний не имел статистически значимых отличий от контрольной группы ни на одном из сроков исследования, при этом отмечалась выраженная тенденция к уменьшению значений мощности колебаний (% ритма) с 22-й по 30-ю неделю, на 34-й неделе данный показатель снижался

Таблица 1. Показатели сАД у крыс Вистар (нормотензивные животные) и крыс линии SHR ($M \pm m$)

Показатель	Крысы Вистар (контроль)	Крысы линии SHR				
		22 нед	26 нед	30 нед	34 нед	38 нед
Мезор	116.46±4.38	189.71±4.16*	202.09±3.29*	200.13±3.73*	195.33±4.37*	201.06±4.08*
сАДmax	119.78±3.24	201.75±4.14*	215.82±6.07*	209.85±5.83*	206.42±4.48*	209.13±6.16*
сАДmin	99.60±3.34	178.14±4.23*	189.70±1.89*	189.65±1.53*	184.24±4.36*	191.30±5.50*
Размах	20.17±0.10	23.62±1.71	26.12±5.12	20.20±4.48	22.18±1.27	17.83±3.05
% ритма	43.13±10.33	25.67±4.03	21.50±5.09	20.91±7.11	19.87±1.55*	20.51±6.53

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: $p \leq 0.05$ по сравнению * с контролем, * с исходным уровнем (22-я неделя).

Таблица 2. Показатели дАД у крыс Вистар (нормотензивные животные) и крыс линии SHR ($M \pm m$)

Показатель	Крысы Вистар (контроль)	Крысы линии SHR				
		22 нед	26 нед	30 нед	34 нед	38 нед
Мезор	86.98±2.84	136.17±6.23*	147.30±2.03*	143.01±3.03*	138.45±2.32*	145.07±4.07*
дАДmax	92.61±5.10	146.90±5.16*	156.46±4.88*	151.81±4.75*	148.27±3.23*	153.73±6.90*
дАДmin	75.71±5.95	125.68±7.22*	138.15±0.72*	133.91±1.68*	128.63±1.67*	141.97±7.23*
Размах	16.90±0.85	21.21±2.12	18.30±4.43	17.90±4.07	19.65±2.20	11.75±0.33**
% ритма	32.71±12.01	26.04±1.29	17.55±5.59	21.30±6.56	20.61±2.76	13.43±1.46*

Таблица 3. Показатели ЧСС у крыс Вистар (нормотензивные животные) и крыс линии SHR ($M \pm m$)

Показатель	Крысы Вистар (контроль)	Крысы линии SHR				
		22 нед	26 нед	30 нед	34 нед	38 нед
ЧССсут	312.07±21.89	328.52±17.81	335.47±11.35	276.43±4.35 ⁺	280.56±5.74 ⁺	299.22±10.99
ЧССднев	302.03±23.53	314.35±18.51	316.01±15.31	260.41±8.26 ⁺	262.29±7.39 ⁺	284.63±13.37
ЧССночн	321.70±20.35	342.11±17.17	354.13±7.94	291.79±3.50 ⁺	298.08±4.31 ⁺	313.21±8.96
Мезор	312.04±21.93	328.39±17.85	335.40±11.32	276.38±4.36 ⁺	280.48±5.73 ⁺	299.13±11.00
ЧССтах	351.07±18.84	372.57±12.45	370.48±11.48	319.58±5.52 ⁺	318.15±5.74 ⁺	338.60±11.96
ЧССmin	216.69±19.91	277.03±26.41	300.32±12.01*	236.48±6.03	243.17±6.72	259.66±17.45
Размах	134.39±1.06	95.54±14.34	70.15±6.25*	83.10±8.29*	74.98±4.77*	78.94±20.29
% ритма	51.69±6.17	37.62±4.83	26.65±3.05*	41.23±0.77*	34.75±3.03*	28.78±7.66

по сравнению с контролем, а к 38-й неделе снижение было недостоверным.

Сравнение параметров мезора, сАДтах и сАДmin, определяемых на 26-38-й неделях, с исходным уровнем (22-я неделя) указывает на то, что в целом уровень сАД имел стабильный характер на протяжении 4 мес процесса, однако на 26-й неделе наблюдалось достоверное увеличение мезора, а на 26-30-й неделе — минимального значения сАД.

Для дАД (табл. 2) характерно достоверное увеличение по сравнению с контролем мезора, максимального и минимального уровня, аналогичное таковому для сАД. При этом на сроках 26-38 нед значения данных показателей не имели достоверных отличий от исходного уровня, что подтверждает стабильный характер АГ в этот период. Однако к 38-й неделе размах колебаний достоверно снижался как по сравнению с контролем, так и относительно исходного уровня. Мощность колебаний (% ритма) статистически значимо снижалась по сравнению с исходным уровнем и демонстрировала тенденцию к снижению относительно контроля. Таким образом, к 38-й неделе появлялись признаки нарушения ритмической организации регуляции дАД, что, на наш взгляд, является маркером неблагоприятного развития АГ.

Значения ЧССсут, ЧССднев, ЧССночн, мезор, ЧССтах (табл. 3) ни на одном из сроков достоверно не отличались от уровня соответствующих показателей нормотензивных животных. При этом размах и мощность колебаний (% ритма) достоверно снижались по сравнению с контролем на 26, 30 и 34-й неделях.

Сравнение ЧССсут, ЧССднев, ЧССночн, мезор, ЧССтах с аналогичными показателями 22-недельных крыс линии SHR свидетельствует о выраженном достоверном снижении значений на 30-й и 34-й неделях. Можно предположить, что урежение ЧСС возникает в качестве адаптационного ответа на длительную перегрузку сердца. Величина тех же показателей к 38-й неделе теряет статистически значимое отличие от 22-й недели, что, вероятно, указывает на истощение данного компенсаторного механизма.

Работа выполнена в Научно-учебной лаборатории функциональных методов исследования, хронобиологии и хронокардиологии, созданной в рамках реализации в РУДН Приоритетного национального проекта “Образование”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдин В.Н., Мотов И.В., Гребенникова В.В., Новицкий И.А. // *Соврем. пробл. науки и образов.* 2008. № 6. С. 125-128.
2. Губин Д.Г., Губин Г.Д., Гапон Л.И. // *Вестн. аритмол.* 2000. № 16. С. 84-94.
3. Макаров Л.М. // *Кардиология.* 1999. № 11. С. 34-37.
4. Huettman D.A., Bogie H. // *Methods Mol. Biol.* 2009. Vol. 573. P. 57-73.
5. Kramer K., Remie R. // *Methods Mol. Med.* 2005. Vol. 108. P. 51-62.
6. Potkay J.A. // *Biomed. Microdevices.* 2008. Vol. 10, N 3. P. 379-392.
7. Vaze K.M., Sharma V.K. // *Chronobiol. Int.* 2013. Vol. 30, N 4. P. 413-433.
8. Zuther P., Gorbey S., Lemmer B. *Chronos-Fit 1.06*, 2009. [URL: <http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/phar/lehre/chrono.html>.]