

ОСОБЕННОСТИ ЭКСКРЕЦИИ ЭЛЕКТРОЛИТОВ НА РАННИХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС ЛИНИИ SHR

М.Л.Благонравов, Е.В.Медведева, А.А.Брык,
В.А.Горячев, М.М.Азова*, Э.В.Величко

*Кафедра общей патологии и патологической физиологии им. В.А.Фролова, *кафедра биологии и общей генетики медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, РФ*

У 23-недельных крыс линии SHR и популяции Вистар регистрировали дневные и ночные показатели систолического и диастолического АД методом телеметрического мониторинга. В возрасте 18, 19, 20, 21, 22 и 23 нед у крыс линии SHR определяли концентрацию натрия, калия и кальция в моче в светлую (07:00-19:00 ч) и темную (19:00-07:00 ч) фазу суток. Контролем служили 23-недельные крысы Вистар. На ранних сроках исследования у крыс линии SHR увеличена концентрация натрия в моче как в дневное, так и в ночное время. В дальнейшем данный показатель начинал снижаться и к 22-23-й неделе устанавливался на уровне, достоверно более низком, чем у нормотензивных крыс Вистар, но лишь в дневное время суток. Концентрация калия значительно превышала контрольный уровень на 18-й и 19-й неделе эксперимента в дневное время суток. В последующие сроки наблюдалась тенденция к снижению данного показателя. Содержание кальция у крыс линии SHR статистически значимо не отличалось от контроля ни на одном сроке исследования в дневное время. В ночные часы на 18-й и 19-й неделе данный показатель превышал контрольный уровень более чем в 2 раза, но в последующие сроки возвращался к уровню нормотензивных животных.

Ключевые слова: *эссенциальная артериальная гипертензия, электролиты, экскреция, спонтанно-гипертензивные крысы, биологический ритм*

Эссенциальная артериальная гипертензия является полиэтиологическим заболеванием, в патогенезе которого в качестве одного из ведущих факторов выступает наследственная предрасположенность. В последние годы появляется все больше данных о роли полиморфизмов генов, кодирующих отдельные звенья функциональных систем, ответственных за регуляцию сосудистого тонуса. Различные линии гипертензивных животных позволяют исследовать механизмы развития артериальной гипертензии при изолированном генетически обусловленном процессе. Так, у инбредных спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR стойкое повышение

АД связано преимущественно с нарушением почечных механизмов регуляции сосудистого тонуса [6,7]. При этом трудно однозначно судить о том, какие конкретно причины инициируют возникновение данного процесса. По некоторым данным, изначально повреждение артериол, снабжающих вещество юкстагломерулярной коры, что проявляется нарушением их функциональной саморегуляции и гипертрофией их стенки [4]. Следует отметить, что важную роль в развитии артериальной гипертензии у спонтанно-гипертензивных крыс играют изменения водно-электролитного метаболизма. В частности, нарушение взаимодействия ангиотензиновых рецепторов 2-го типа с ангиотензином III приводит к снижению интенсивности натрийуреза [1]. Некоторые работы последних лет также свидетельствуют о важной роли биологических ритмов

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

в механизмах регуляции системного АД, опосредованных экскрецией натрия и калия [2,8,9]. Вместе с тем изменения электролитного баланса организма на ранних стадиях эссенциальной артериальной гипертензии, включая хронобиологическую составляющую, остаются недостаточно изученными.

Цель данной работы заключалась в изучении особенностей экскреции электролитов (натрия, калия и кальция) на начальных стадиях развития генетически обусловленной артериальной гипертензии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на крысах-самцах спонтанно-гипертензивной линии SHR и популяции Вистар (контроль) в двух параллельных сериях. Все манипуляции с животными проводились 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 г.).

В I серии у животных в возрасте 23 нед (SHR, $n=5$; Вистар, $n=5$) выполняли непрерывную 24-часовую регистрацию АД методом телеметрического мониторинга на оборудовании "Data Sciences International". С этой целью крысам в ходе хирургической операции под общим наркозом имплантировали радиотрансмиттеры (модель TL11M2-C50-PXT) — устройства, мониторирующие АД в просвете брюшной аорты и в виде радиосигнала передающие данные на воспринимающие устройства с сохранением их в памяти компьютера. Во время эксперимента 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. Данные обрабатывались в программе "Dataquest A.R.T. 4.2 Gold". Оценивались следующие показатели: средненежное и средненочное систолическое АД, средненежное и средненочное диастолическое АД в светлую и темную фазу суток. Во II серии экспериментов у крыс линии SHR ($n=5$) в возрасте 18, 19, 20, 21, 22 и 23 нед определяли концентрации натрия, калия и кальция в моче, полученной от-

дельно в светлую и темную фазу суток. Контрольную группу составили крысы Вистар ($n=5$) в возрасте 23 нед. Для сбора мочи использовали метаболические камеры для крыс AE0906 ("Научно-производственная компания "Открытая Наука"). Концентрацию электролитов в моче оценивали методом капиллярного электрофореза на приборе "Капель-105М" с использованием методик и реактивов ООО "НПО Люмэкс".

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе "Statistica 6.0" ("StatSoft Inc."). Для каждого показателя вычисляли среднее значение и ошибку среднего. Для определения достоверности полученных данных применяли U критерий Манна—Уитни (за достоверную принималась разность средних значений при $p \leq 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У крыс SHR показатели систолического и диастолического АД были достоверно выше контрольных значений (табл. 1), что свидетельствует о развитии выраженной артериальной гипертензии к указанному сроку исследования. При этом отсутствовали достоверные различия в средненочных и средненежных показателях систолического и диастолического АД у животных контрольной и опытной групп.

Объем ночного и дневного диуреза у крыс SHR был стабильным на всех сроках эксперимента и также не отличался от контрольных значений. У 18-недельных крыс SHR концентрация натрия в моче была резко увеличена по сравнению с контролем как в дневное, так и в ночное время суток (табл. 2). На 19-й неделе отмечалось снижение данного показателя относительно предыдущего срока, который, однако, оставался достоверно выше контрольного уровня. В возрасте 20 и 21 нед отличие от контрольной группы становилось статистически незначимым. В возрасте 22 и 23 нед содержание натрия в моче продолжало снижаться и устанавливалось на уровне, достоверно более низком, чем в контроле, но лишь в дневное время суток. В ночные часы статистически значимых различий не было. Можно предположить, что на ранних сроках

Таблица 1. Показатели АД у крыс линии SHR в возрасте 23 нед, определяемые методом телеметрического мониторинга в просвете брюшной аорты (мм рт. ст.; $M \pm m$)

Группа	День		Ночь	
	сАД	дАД	сАД	дАД
Крысы Вистар (контроль)	115.47±2.90	83.97±2.07	115.75±3.56	83.93±2.73
Крысы линии SHR	184.62±7.26*	135.52±4.50*	193.30±7.37*	142.15±4.12*

Примечание. * $p \leq 0.05$ по сравнению с контролем. сАД, дАД — систолическое, диастолическое АД соответственно.

Таблица 2. Концентрация электролитов в моче крыс линии SHR разного возраста (мг/дл; $M \pm m$)

Показатель	Натрий		Калий		Кальций	
	день	ночь	день	ночь	день	ночь
Крысы Вистар, 23 нед (контроль)	78.06±6.74	23.45±6.85 ⁺	169.07±26.82	106.88±13.26	4.18±0.79	0.96±0.11 ⁺
Крысы линии SHR						
18 нед	208.30±23.58*	95.07±5.95**	448.20±5.15*	176.69±20.72 ⁺	1.49±0.22	2.43±0.07**
19 нед	158.75±6.90*	91.41±0.73**	360.98±17.66*	160.40±1.44 ⁺	3.06±0.14	2.06±0.04**
20 нед	59.22±4.64	39.62±1.08 ⁺	232.74±4.09	34.57±1.30 ⁺	2.20±0.09	0.67±0.13 ⁺
21 нед	81.11±3.22	46.42±1.09 ⁺	124.22±1.34	62.03±10.35 ⁺	2.56±0.20	0.62±0.19 ⁺
22 нед	36.42±6.40*	12.93±2.48 ⁺	50.24±4.64*	28.69±3.48**	2.99±0.41	0.75±0.08 ⁺
23 нед	37.62±2.28*	16.33±1.65 ⁺	100.00±1.57	49.46±1.37 ⁺	1.42±0.09	1.09±0.13

Примечание. $p \leq 0.05$ по сравнению * с контролем, * со значениями в дневное время суток.

артериальной гипертензии у спонтанно-гипертензивных крыс включаются механизмы, направленные на сдерживание ее развития за счет резкого усиления натрийуреза. Однако в дальнейшем данный эффект начинает ослабевать и затем сменяется снижением интенсивности экскреции натрия с мочой, что, очевидно, приводит к его задержке в организме. Возможно, начиная с 22-23-й недели АД устанавливается на уровне, достаточно высоком для активации ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма, обусловленного ишемией паренхимы почек. Уменьшение интенсивности выведения натрия отмечается лишь в дневное время.

Концентрация калия в моче у крыс SHR значительно превышала контрольный уровень на 18-й и 19-й неделе эксперимента, но лишь в дневное время суток. В последующие сроки наблюдалась тенденция к снижению данного показателя по сравнению с контрольной группой и с исходным сроком 18 нед, однако достоверные различия отмечались лишь на 22-й неделе. Усиление экскреции калия в дневные часы на 18-й и 19-й неделе может являться фактором, способствующим повышению АД. При этом необходимо отметить, что, согласно данным [3], циркадианный профиль экскреции калия не зависит от уровня секреции эндогенного альдостерона.

Также обращает на себя внимание тот факт, что в контрольной и в опытной группе на всех сроках эксперимента различия в дневных и ночных концентрациях натрия и калия были достоверными. Таким образом, нарушений ритма в экскреции указанных электролитов на ранних стадиях артериальной гипертензии не наблюдается. Данная характеристика почек является важным показателем их функции, имеющим отношение к регуляции АД. Так, отмечается, что в норме она зависит от контролируемого часовыми генами синтеза 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (20-НЕТЕ),

являющейся мощным регулятором экскреции натрия [5].

Содержание кальция у крыс SHR не имело статистически значимых различий с контрольной группой ни на одном сроке исследования в дневное время. При этом в ночные часы (период бодрствования у крыс, сопровождающийся более высоким систолическим АД) на 18-й и 19-й неделе данный показатель превышал контрольный более чем в 2 раза, но в последующие сроки возвращался к уровню нормотензивных животных. Наряду с усилением экскреции натрия на указанных сроках в ночное время повышенное выведение из организма кальция может также способствовать сдерживанию развития артериальной гипертензии.

Таким образом, на ранних стадиях генетически обусловленной артериальной гипертензии возникает компенсаторная реакция организма, проявляющаяся усилением натрийуреза и увеличением количества выводимого кальция. Однако в дальнейшем, напротив, развивается задержка натрия в организме. При этом ритмическая составляющая в экскреции электролитов в исследованные сроки не нарушается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carey R.M. Blood pressure and the renal actions of AT2 receptors // *Curr. Hypertens. Rep.* 2017. Vol. 19, N 3. P. 21. doi: 10.1007/s11906-017-0720-7.
2. Firsov D., Tokonami N., Bonny O. Role of the renal circadian timing system in maintaining water and electrolytes homeostasis // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012. Vol. 349, N 1. P. 51-55.
3. Gumz M.L., Rabinowitz L. Role of circadian rhythms in potassium homeostasis // *Semin. Nephrol.* 2013. Vol. 33, N 3. P. 229-236.
4. Hultström M. Development of structural kidney damage in spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertens.* 2012. Vol. 30, N 6. P. 1087-1091.

5. Nikolaeva S., Pradervand S., Centeno G., Zavadova V., Tokonami N., Maillard M., Bonny O., Firsov D. The circadian clock modulates renal sodium handling // J. Am. Soc. Nephrol. 2012. Vol. 23, N 6. P. 1019-1026.
6. Rettig R. Does the kidney play a role in the aetiology of primary hypertension? Evidence from renal transplantation studies in rats and humans // J. Hum. Hypertens. 1993. Vol. 7, N 2. P. 177-180.
7. Rettig R., Grisk O. The kidney as a determinant of genetic hypertension: evidence from renal transplantation studies // Hypertension. 2005. Vol. 46, N 3. P. 463-468.
8. Solocinski K., Gumz M.L. The circadian clock in the regulation of renal rhythms // J. Biol. Rhythms. 2015. Vol. 30, N 6. P. 470-486.
9. Stow L.R., Gumz M.L. The circadian clock in the kidney // J. Am. Soc. Nephrol. 2011. Vol. 22, N 4. P. 598-604.

Получено 28.04.17
