

УДК 612.146.3:616-005.2:599.323.45

ОСОБЕННОСТИ СДВИГОВ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У КРЫС ЛИНИИ SHR В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

© 2016 г. А. Ю. Шаманаев, О. И. Алиев, А. М. Анищенко,
А. В. Сидехменова, М. Б. Плотников

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга
634028 Томск, пр. Ленина, 3

E-mail: shamanaev7@mail.ru

Поступила в редакцию 09.03.2016 г.

Окончательный вариант получен 15.04.2016 г.

Исследованы особенности изменения показателей системной гемодинамики у крыс со спонтанной гипертензией линии SHR в разные возрастные периоды в сравнении с нормотензивными крысами линии WKY. Установлено, что повышение артериального давления у молодых гипертензивных крыс-самцов, прошедших пубертатный период (8 нед.), связано с развитием артериальной гипертензии гиперкинетического типа, характеризующейся повышением минутного объема кровообращения. Показано, что к 25-й неделе жизни у крыс-самцов линии SHR наблюдается установление стабильной артериальной гипертензии, обусловленной значительным возрастанием общего периферического сопротивления сосудов на фоне нормализации минутного объема кровообращения. Возраст 15 недель у крыс линии SHR можно рассматривать, как переходный период от артериальной гипертензии гиперкинетического типа к стабильной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, онтогенез, гемодинамика, крысы SHR и WKY

DOI: 10.7868/S0475145016050086

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наиболее известной моделью первичной артериальной гипертензии (АГ) является линия крыс SHR (Dornas, Silva, 2011). Возрастание артериального давления (АД) у крыс данной линии связывают, в основном, с повышением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). Вместе с тем, в отдельных работах, посвященных исследованию биологических особенностей крыс линии SHR, имеются сведения о том, что у неполовозрелых животных (4–6 нед.) первоначальный рост АД обусловлен возрастанием минутного объема кровообращения (МОК), а не ОПСС (Watanabe et al., 1986; Zicha, Kunes, 1999). Однако неизвестна длительность сохранения у крыс SHR гиперкинетического типа АГ. Знание о продолжительности гиперкинетического типа АГ у крыс SHR принципиально важно при изыскании и изучении новых лекарственных средств, обладающих антигипертензивной активностью, так как тактика лечения АГ гиперкинетического типа имеет существенные отличия от стандартной терапии стабильной АГ (Mancia et al., 2013). В связи с этим целью данной работы явилось сравнительное исследование особенностей сдвигов гемодинамических показателей у крыс самцов линий WKY и SHR разного возраста: у юве-

нильных крыс после завершения пубертата (8 нед.), у молодых крыс (15 нед.) и у взрослых крыс (25 нед.).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Эксперименты проведены на нормотензивных крысах линии Wistar-Kyoto (WKY) и крысах со спонтанной гипертензией (spontaneously hypertensive rats, SHR) категории SPF, полученных из вивария ИБХ РАН, г. Пушкино (Сертификат здоровья животных от 04.09.2014). В каждую группу входило по 8 животных. В виварии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга животные содержались в неполной барьерной системе при следующих параметрах окружающей среды: температура – 20–24°C, относительная влажность воздуха – 50 ± 20%, воздухообмен 12–15 объемов помещения в час, световой режим – 12 : 12 ч. Содержание животных и уход за ними осуществлялись в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Протокол исследования утвержден комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол № 72052014).

Возрастные изменения массы тела и гемодинамических показателей у крыс линий WKY и SHR

Показатели	Линия крыс	Возраст		
		8 недель	15 недель	25 недель
Масса тела, г	WKY	165 ± 10	326 ± 5	337 ± 8
	SHR	156 ± 2	296 ± 8*	323 ± 6
Артериальное давление, мм рт. ст.	WKY	119 ± 8	121 ± 5	124 ± 4
	SHR	152 ± 6*	145 ± 4*	167 ± 8*
Частота сердечных сокращений, уд/мин	WKY	353 ± 13	304 ± 15	317 ± 14
	SHR	366 ± 6	341 ± 10	316 ± 9
Ударный объем, мл	WKY	0.26 ± 0.04	0.26 ± 0.03	0.26 ± 0.01
	SHR	0.38 ± 0.02*	0.34 ± 0.04	0.33 ± 0.06
Минутный объем кровообращения, мл/мин/100 г	WKY	53 ± 5	30 ± 3	25 ± 1
	SHR	88 ± 5*	40 ± 5*	32 ± 6
Общее периферическое сопротивление сосудов, мм рт. ст./мл/мин	WKY	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.1
	SHR	1.1 ± 0.1	1.7 ± 0.2	2.4 ± 0.3*

Примечание. * Достоверные различия по сравнению со значениями у крыс линии WKY того же возраста ($p < 0.05$).

АД у крыс регистрировали с помощью системы неинвазивного измерения давления у ненаркотизированных (бодрствующих) мелких лабораторных животных NIBP200A (“Biorac Systems, Inc.”, США). Запись и обработка данных производилась на компьютере с помощью программы “AcqKnowledge 4.2 for MP150”.

Измерение ударного объема (УО) сердца выполняли с помощью метода тетраполярной реографии. Для этого использовали четыре игольчатых электрода, которые располагали на шее, грудной клетке и в области нижней и верхней проекций сердца. Определение УО крови выполняли по формуле:

$$УО = \rho(L/Z_0)^2 A_{\text{диф}} T_{\text{изгн}},$$

где ρ – удельное сопротивление крови; L – расстояние между крайними измерительными электродами; Z_0 – полный импеданс (сопротивление); $A_{\text{диф}}$ – амплитуда первой производной реограммы; $T_{\text{изгн}}$ – длительность периода изгнания. По данным УО и ЧСС рассчитывали значения МОК и ОПСС. Измерения параметров работы сердца проводили под общим наркозом (тиопентал натрия, 80 мг/кг) на аппаратном комплексе для электрофизиологических исследований MP150 (“Biorac Systems, Inc”, США). В конце эксперимента животные подвергались эвтаназии передозировкой наркотика.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ “Statistica 6.0”. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значе-

ния. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий “Mann–Whitney U-test”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

АД было достоверно выше у животных линии SHR в сравнении с WKY во всех исследованных возрастных группах (таблица).

На 8-й неделе жизни у крыс линии SHR был отмечен достоверно больший МОК (на 66%) по сравнению с нормотензивными животными, что было обусловлено большим УО (на 46%) у гипертензивных животных (таблица). Уровень ЧСС и ОПСС в данном возрасте не различались между линиями животных.

На 15-й неделе жизни показатель МОК у крыс линии SHR был больше на 33% по сравнению со значением у крыс WKY, что можно объяснить меньшей массой тела и выраженной тенденцией к увеличению УО у гипертензивных животных (таблица). В данном возрасте у крыс линии SHR также не отмечалось достоверных различий ЧСС и ОПСС по сравнению с контролем.

На 25-й неделе жизни показатели кардиогемодинамики МОК, УО и ЧСС значимо не различались у крыс линий SHR и WKY (таблица). Вместе с тем, уровень ОПСС был достоверно выше на 60% по сравнению с нормотензивными животными.

Результаты, полученные в ходе нашей работы, в целом согласуются с данными других исследователей и свидетельствуют о том, что первоначальное развитие АГ у крыс линии SHR протекает по гиперкинетическому типу. Как известно, гиперкине-

тический тип АГ характеризуется тем, что исходное повышение АД обусловлено не повышением ОПСС, а возрастанием МОК (Sundström et al., 2011). В одной из ранних работ было показано, что увеличение МОК у крыс линии SHR наблюдается уже на 4 неделе жизни еще до повышения АД (Watanabe et al., 1986). В работе Смита и соавт. (Smith, Hutchins, 1979) также выявлено увеличение МОК, но одновременно с началом роста АД на 6 неделе жизни животных. В этих же работах было показано, что в предгипертензивный период (4 нед.) и начальный период возрастания АД (6–8 нед.) у крыс SHR ОПСС не отличается от значений, наблюдаемых у нормотензивных животных. С другой стороны известно, что у животных данной линии наблюдается повышенная реактивность симпатической нервной системы к действию различных возбуждающих стимулов (встряхивание, громкие звуки, обдувание), что проявляется большим увеличением ЧСС и МОК у гипертензивных крыс по сравнению с крысами линии WKY (Lundin, Hallback-Nordlande, 1980; Parati, Esler, 2012). Вместе с тем, нами установлено, что высокие значения МОК наблюдаются и в отсутствии раздражающих факторов внешней среды: наши исследования проводились в условиях общей анестезии. При этом не было выявлено достоверных различий в уровне ЧСС между животными разных линий и основной вклад в возрастание МОК у крыс линии SHR вносило повышение УО сердца.

Дальнейшие гемодинамические изменения, происходящие с 8 по 15 неделю жизни гипертензивных крыс, можно условно назвать “переходным периодом” развития АГ. В это время сглаживаются различия в величинах УО и МОК между линиями животных, что, возможно, связано с развитием компенсированной гипертрофии миокарда (Dodd et al., 2012). Вместе с тем, МОК, хотя и снижался в 2 раза по сравнению со значением у крыс SHR 8 недель, но превышал значения у крыс WKY соответствующего возраста. В исследовании Додд и соавт. (Dodd et al., 2012) было показано, что хотя УО был значительно повышен, МОК не отличался от показателя нормотензивных животных, что было обусловлено снижением ЧСС. В ряде работ у крыс линии SHR этой возрастной группы наблюдалось как повышение ОПСС (Smith, Hutchins, 1979), так и отсутствие его значимых изменений (Watanabe et al., 1986). Хотя в нашей работе не было выявлено достоверного повышения ОПСС у молодых гипертензивных крыс (15 нед.), этот показатель был существенно больше по сравнению со значениями у 8 недельных животных той же линии.

Показатели системной гемодинамики последней из исследованных нами возрастных групп (25 нед.) были характерны для стабильной фазы АГ, что полностью соответствует литературным данным

(Zicha, Kunes, 1999). При этом увеличение ОПСС, вероятно, отражает наличие структурных изменений сосудов, которые уже можно выявить в этом возрасте у крыс линии SHR (Komolova et al., 2012).

Таким образом, результаты нашей работы свидетельствуют о том, что у молодых крыс-самцов линии SHR, прошедших пубертатный период (8 нед.), сохраняется гипекинетический тип АГ, то есть возрастание АД связано с повышением работы сердца. В дальнейшем у взрослых крыс (25 нед.) высокие значения АД обусловлены уже, главным образом, существенным увеличением ОПСС на фоне нормализации кардиогемодинамических показателей. На 15-й неделе жизни у крыс самцов SHR наблюдается переходный период от гиперкинетического типа АГ к стабильной АГ, обусловленной повышением ОПСС.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-25-00017).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dodd M.S., Ball D.R., Schroeder M.A. et al. *In vivo* alterations in cardiac metabolism and function in the spontaneously hypertensive rat heart // *Cardiovasc. Res.* 2012. V. 95. № 1. P. 69–76.
- Dornas W.C., Silva M.E. Animal models for the study of arterial hypertension // *J. Biosci.* 2011. V. 36. № 4. P. 731–737.
- Komolova M., Friberg P., Adams M.A. Altered vascular resistance properties and acute pressure-natriuresis mechanism in neonatal and weaning spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.* 2012. V. 59. № 5. P. 979–984.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Blood Press.* 2013. V. 22. P. 193–278.
- Lundin S.A., Hallback-Nordlande M. Background of hyperkinetic circulatory state in young spontaneously hypertensive rats // *Cardiovasc. Res.* 1980. V. 14. № 10. P. 561–567.
- Parati G., Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure // *Eur. Heart J.* 2012. V. 33. № 9. P. 1058–1066.
- Smith T.L., Hutchins P.M. Central hemodynamics in the developmental stage of spontaneous hypertension in the unanesthetized rat // *Hypertension.* 1979. V. 1. № 5. P. 508–517.
- Sundström J., Neovius M., Tynelius P., Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts // *BMJ.* 2011. V. 342. P. 643–656.
- Watanabe K., Nishio T., Mori C. et al. Changes in hemodynamic characteristics in response to shaking stress with advancing age in spontaneously hypertensive rats // *Jpn. Heart J.* 1986. V. 27. № 4. P. 501–510.
- Zicha J., Kunes J. Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat // *Physiol. Rev.* 1999. V. 79. № 4. P. 1227–1282.

Specificity of the Hemodynamic Indices' Shift in SHR Line Rats at Different Age

A. Yu. Shamanaev, O. I. Aliev, A. M. Anishchenko, A. V. Sidekhmenova, and M. B. Plotnikov

Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk, 634028 Russia

e-mail: shamanaev7@mail.ru

Received March 9, 2016; in final form, April 15, 2016

Specificities of the changes in the systemic hemodynamics indices in the spontaneously hypertensive line SHR rats have been studied in comparison with the normotensive line WKY rats. It was demonstrated that an increase in blood pressure observed in the young hypertensive male rats, which have completed puberty (8 weeks old), is associated with the development of the hyperkinetic type arterial hypertension, which is characterized by increased cardiac minute output. It has been shown that SHR line male rats reveal the establishment of stable arterial hypertension due to a significant increase in the total peripheral resistance with the simultaneous recovery of the cardiac minute output by the 25th week of life. SHR line rats at the age of 15 weeks may be regarded as being in the period of transition from the hyperkinetic type arterial hypertension to stable arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, ontogenesis, hemodynamics, SHR and WKY rats