УДК 612.176.2: 616.12-007.61: 599.323.4

ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У КРЫС ЛИНИИ SHR ДО И ПОСЛЕ УСТАНОВЛЕНИЯ СТАБИЛЬНО ВЫСОКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

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

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга», Томск, e-mail: shamanaev7@mail.ru

Исследованы показатели сердечной деятельности у крыс линии SHR в периоды до и после установления стабильно высокого артериального давления. Установлено, что у гипертензивных крыс в период формирования артериальной гипертензии (7–8 нед) наблюдается функциональное усилении работы миокарда, что отразилось в достоверно больших скоростях нарастания и снижения давления в левом желудочке, индексе сократимости и минимальном давлении в левом желудочке. В период стабильно высокого артериального давления (16–17 нед) выявлено достоверное повышение конечного диастолического и минимального давления в левом желудочке, а также снижение максимальной скорости расслабления и индекса сократимости левого желудочка. Полученные данные показывают, что нарушение диастолической функции левого желудочка у крыс линии SHR развивается в период установления стабильно высокого артериального давления между 8 и 16 неделями жизни.

Ключевые слова: крысы SHR, артериальное давление, показатели работы сердца, сердечная недостаточность

THE PARAMETERS OF HEART WORK IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS BEFORE AND AFTER ASSESSMENT OF THE STABLE HIGH BLOOD PRESSURE

Shamanaev A.Y., Aliev O.I., Anishhenko A.M., Sidekhmenova A.V., Plotnikov M.B.

Federal State Budgetary Scientific Institution «E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine», Tomsk, e-mail: shamanaev7@mail.ru

Cardiac performance in spontaneously hypertensive rats in the period before and after the establishment of a stable high blood pressure assessment was studied. In hypertensive rats during the development of hypertension (7-8 week) a functional enhancement of the work of the myocardium was observed. It is reflected in significantly higher rates of increase and decrease of pressure in the left ventricle, contractility index and the minimum pressure in the left ventricle. During the period of stable high blood pressure (16-17 weeks), end-diastolic pressure and minimum pressure in the left ventricle was significant higher and maximum relaxation rate and index of left ventricular contractility was lower in SHR compared to WKY. The data shown that the impairment of diastolic left ventricular function in SHR rats developed during the stable high blood pressure assessment between 8 and 16 weeks of life.

Keywords: SHR, arterial pressure, cardiac performance, heart failure

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов, вызывающих развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инфаркта миокарда [4]. Хроническое воздействие повышенного артериального давления (АД) со временем приводит к ослаблению инотропной функции сердца и застойным явлениям в разных отделах организма.

Традиционно ХСН связывают с нарушением систолической функции миокарда. Однако по современным представлениям на патофизиологию ХСН систолическая дисфункция рассматривается только как один из факторов наряду с изменением напряжения стенок и структуры диастолического наполнения, т.е. со всем тем, что включается в понятие «ремоделирование миокарда» [9, 10]. В последние годы все чаще встречаются данные о большой значимости диастолической дисфункции (ДД) в возникновении, клиническом течении и прогнозе ХСН [10].

Исследования нарушения сердечной деятельности у животных с различными моделями АГ сфокусировано, главным образом, на выраженном снижении инотропной функции миокарда, наблюдаемом на поздних этапах развития ХСН. Однако для понимания патогенеза ХСН и поиска новых терапевтических подходов не меньшее значение имеет изучение ранних маркеров поражения сердца, в том числе, и ДД. У крыс со спонтанной гипертензией (spontaneously hypertensive rat, SHR), общепринятой модели первичной АГ, выраженная манифестация ХСН наблюдается после 18 месяцев жизни, что отражается в значительном снижении сократительной способности сердца [2]. Вместе с тем, разными исследователями было показано, что у крыс данной линии уже в возрасте 4–6 мес выявляются признаки ДД, что выражается в росте конечного диастолического давления (КДД) и других показателей расслабления мио-

карда [5, 6]. Однако остается неясным как изменяется инотропная функция сердца в переходный период от «пограничной» к «стабильной» фазе гипертензии.

В связи с этим, целью данной работы было исследовать показатели сердечной деятельности и гемодинамики у крыс линии SHR разного возраста: в период формирования АГ (7–8 нед) и в период стабильно высокого АД (16–17 нед).

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 20 нормотензивных крысах линии Wistar-Kyoto (WKY) и 20 крысах линии SHR, полученных из вивария ИБХ РАН (Пущино, Россия). 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 осуществлялось в соответствии с правилами, изложенными в Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Протокол исследования утвержден комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол №72052014).

АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) у крыс регистрировали с помощью системы неинвазивного измерения давления у ненаркотизированных (бодрствующих) мелких лабораторных животных NIBP200A («Biopac Systems, Inc.», США). Запись и обработка данных производилась на компьютере с помощью программы «AcqKnowledge 4.2 for MP150».

Измерения параметров работы сердца проводили под общим наркозом (тиопентал натрий, 80 мг/кг) на аппаратном комплексе для электрофизиологических исследований MP150 («Biopac Systems, Inc», США). В конце эксперимента животные подвергались эвтаназии передозировкой наркоза. Показатели сократительной функции сердца определяли по динамике внутрисердечного давления с помощью прибора для измерения внутрисердечного давления («OpSens», Канада). Доступ к левому желудочку сердца (ЛЖ) осуществлялся через правую общую сонную артерию с помощью датчика TSD282. Регистрировали следующие параметры: систолическое давление в левом желудочке (СДЛЖ, мм рт.ст), давление, развиваемое ЛЖ (мм рт.ст.), конечное диастолическое давление (КДД, мм рт.ст.), минимальное давление в левом желудочке (мм рт.ст.), индекс напряжение–время (мм рт. ст.), индекс сократимости ЛЖ ($с^{-1}$), максимальную скорость нарастания (+dP/dt) (мм рт.ст./с) и снижения (-dP/dt) давления в ЛЖ (мм рт.ст./с).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.0». Данные представлены в виде M ± m, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Для крыс линии SHR характерно раннее развитие АГ. У гипертензивных крыс период между 6-й и 8-й неделями жизни характеризуется начальным возрастанием АД [1]. В данном исследовании у крыс SHR возрастом 7–8 недель средние значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) превышали значения аналогичных показателей у крыс WKY на 19 % и 22 % соответственно (табл. 1).

К концу 4-го месяца жизни у крыс SHR формируется выраженная АГ [4]. У крыс SHR в возрасте 16–17 недель САД и ДАД было выше, чем у крыс WKY, на 50 % и 48 % соответственно (табл. 1). ЧСС и масса тела животных в возрасте 7–8 недель не различались. В возрасте 16–17 недель масса тела крыс линии SHR был достоверно меньше на 9 % по сравнению со значением у крыс WKY (табл. 1).

При исследовании сократительной функции сердца у крыс линии SHR на 7–8 неделе жизни по сравнению с крысами WKY аналогичного возраста были отмечены достоверно более высокие показатели СДЛЖ (на 20 %), давления, развиваемого ЛЖ, (на 21 %), индекса сократимости ЛЖ (на 15 %), +dP/dt (на 22 %) и -dP/dt (на 46 %), а также более низкое минимальное давление в левом желудочке (на 72 %) (табл. 2). Величины КДД и индекса напряжение-время значимо между линиями не различались.

Таблица 1

Масса тела и гемодинамические показатели у крыс линии SHR в период возрастания (7–8 недель) и период стабильно высокого АД (16–17 недель) и у крыс линии WKY того же возраста

Показатели	7–8 недель		16–17 недель	
	WKY (n = 15)	SHR (n = 15)	WKY (n = 15)	SHR (n = 15)
Масса тела, г	165 ± 10	156 ± 2	326 ± 5	296 ± 8*
САД, мм рт. ст.	133 ± 5	158 ± 4*	125 ± 4	188 ± 5*
ДАД, мм рт. ст.	105 ± 4	128 ± 4*	96 ± 3	142 ± 3*
ЧСС, уд/мин	353 ± 13	366 ± 6	304 ± 15	341 ± 10

Примечание. * – достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению со значениями у крыс линии WKY того же возраста.

Таблица 2

Показатели сократительной функции сердца у крыс линии SHR в период возрастания (7–8 недель) и период стабильно высокого артериального давления (16–17 недель) и у крыс линии WKY того же возраста

Показатели	7–8 недель		16–17 недель	
	WKY (n = 15)	SHR (n = 15)	WKY (n = 15)	SHR (n = 15)
СДЛЖ, мм рт.ст.	113 ± 5	136 ± 6*	126 ± 2	189 ± 6*
Давление, развиваемое ЛЖ, мм рт.ст	110 ± 5	133 ± 8*	121 ± 1	171 ± 7*
КДД, мм рт.ст	3,3 ± 0,8	3,4 ± 0,8	5,4 ± 1,9	17,8 ± 3,8*
Минимальное давление в ЛЖ, мм рт.ст.	– 2,5 ± 0,6	– 4,3 ± 1,2*	1,2 ± 1,7	13,5 ± 4,0*
Индекс напряжение–время, мм рт.ст	8,1 ± 0,4	8,4 ± 0,5	8,1 ± 0,3	18,8 ± 0,9*
Индекс сократимости ЛЖ, $с^{-1}$	145 ± 3	166 ± 15*	115 ± 4	95 ± 5*
+dP/dt, мм рт. ст./с	8058 ± 380	9807 ± 560*	7655 ± 202	8345 ± 270*
-dP/dt, мм рт. ст./с	– 5639 ± 465	– 8246 ± 682*	– 8351 ± 307	– 6056 ± 184*

Примечание. * – достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению со значениями у крыс линии WKY того же возраста.

Полученные данные свидетельствуют об усилении работы миокарда у крыс линии SHR в период формирования АГ (7–8 нед), что отразилось в достоверно больших показателях, характеризующих сокращение и расслабление сердца. Положительный инотропный эффект хорошо согласуется с увеличением массы ЛЖ у гипертензивных животных в возрасте 7–8 недель [7]. Стоит отметить, что у крыс SHR в раннем возрасте (4–6 недель) достоверное повышение АД регистрируется практически одновременно с увеличением массы ЛЖ [7].

На 16–17 неделе жизни у крыс линии SHR по сравнению с крысами WKY наблюдается более высокие СДЛЖ (на 50 %) и давление, развиваемое ЛЖ, (на 41 %) (табл. 2). У гипертензивных крыс в период стабильно высокого АД значения КДД и минимального давления в ЛЖ были достоверно выше в 3 и 11 раз по сравнению с соответствующими показателями у нормотензивных животных. Максимальная скорость нарастания давления в ЛЖ была выше у крыс линии SHR на 9 %, а максимальная скорость снижения давления – ниже на 28 % по сравнению с линией WKY. У крыс линии SHR индекс сократимости ЛЖ был ниже на 17 % по сравнению с крысами WKY, а индекс напряжение-время в 2 раза выше, чем у нормотензивных крыс.

Наблюдаемое в период стабильно высокого АД (16–17 нед) нарушение диастолической функции ЛЖ является одним из наиболее ранних признаков поражения сердца при гипертензии [3, 10]. Как известно процесс расслабления определяется скоростью актин-миозиновой диссоциации (активная, энергозависимая часть релаксации) и растяжением эластических структур миокарда, сжатых во время систолы (пассивная, энергонезависимая часть релаксации). Было показано, что у крыс линии SHR не выявлено изменений работы актин-миозинового комплекса до 12–14 месяца жизни [8]. Вместе с тем, уже в возрасте (4–6 мес) у крыс SHR отмечено усиление фиброза тканей миокарда, что может приводить к увеличению ригидности ЛЖ и, следовательно, нарушению диастолической функции ЛЖ [6].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что в период формирования АГ (7–8 недель) у крыс линии SHR наблюдается функциональное усиление работы миокарда, отражающееся в увеличении индекса сократимости ЛЖ, максимальной нарастания и снижения давления. В период стабильно высокого АД (16–17 нед) у крыс данной линии уже выявляются признаки диастолической дисфункции ЛЖ, что проявляется в увеличении КДД и снижении максимальной скорости снижения давления в ЛЖ. Полученные данные показывают, что нарушение диастолической функции ЛЖ у крыс линии SHR развивается в период установления стабильно высокого артериального давления между 8 и 16 неделями жизни.

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

Список литературы

1. Плотников М.Б., Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Федорова Е.П. Динамика артериального давления и количественных показателей эритроцитов у крыс SHR в ранние сроки формирования

артериальной гипертензии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – № 7, Т. 101. – С. 822–828.

2. Bing O.H., Brooks W.W., Robinson K.G., Slawsky M.T., Hayes J.A., Litwin S.E., Sen S., Conrad C.H. The spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from compensated left ventricular hypertrophy to failure // J Mol Cell Cardiol. – 1995. – Vol. 27, № 1. – P. 383–396.

3. Capasso J.M., Palackal T., Olivetti G., Anversa P. Left ventricular failure induced by long-term hypertension in rats // Circ Res. – 1990. – Vol. 66, № 5. P. 1400–1412.

4. Cingolani O.H., Yang X.P., Cavasin M.A., Carretero O.A. Increased systolic performance with diastolic dysfunction in adult spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 2003. – Vol. 41, № 2. – P. 249–254.

5. Coimbra R., Sanchez L.S., Potenza J.M., Rossoni L.V., Amaral S.L., Michelini L.C. Is gender crucial for cardiovascular adjustments induced by exercise training in female spontaneously hypertensive rats? // Hypertension. – 2008. Vol. 52, № 3. P. 514–521.

6. Fan M., El-Mas M.M., Abdel-Rahman A.A. Preserved left ventricular performance in spontaneously hypertensive rats following preload and afterload challenges // J Hypertens Manag. – 2015. 1:002. – P. 1–7.

7. Kokubo M., Uemura A., Matsubara T., Murohara T. Noninvasive evaluation of the time course of change in cardiac function in spontaneously hypertensive rats by echocardiography // Hypertens Res. – 2005. – Vol. 28, № 7. P. 601–609.

8. Sharma R.V., McEldoon J.P., Bhalla R.C. Age dependent changes in myosin ATPase activity in the myocardium of spontaneously hypertensive rats // Cardiovasc Res. – 1986. – Vol. 20, № 1. – P. 52–60.

9. Williams S., Pourrier M., McAfee D., Lin S., Fedida D. Ranolazine improves diastolic function in spontaneously hypertensive rats // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2014. Vol. 306, № 6. – P. 867–881.

10. Zile M.R., Brutsaert D.L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1387–1393.