

Е. Р. Яремко

ОСОБЕННОСТИ БИОРИТМОВ ГОРИЗОНТАЛЬНОЙ И ВЕРТИКАЛЬНОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КРЫС SHR В УСЛОВИЯХ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОГО ДЕСИНХРОНОЗА

Научные руководители: канд. биол. наук, доц. Е. В. Чаплинская,

канд. биол. наук Е. В. Кравченко

Кафедра биологии,

Белорусский государственный медицинский университет,

Государственное предприятие «Академфарм», г. Минск

***Резюме.** В статье приведены значения основных параметров биоритмов горизонтальной и вертикальной двигательной активности в условиях стресса у инбредных спонтанно-гипертензивных крыс SHR.*

***Ключевые слова:** биоритмы, десинхроноз, спонтанно-гипертензивные крысы.*

***Resume.** The article lists the main parameters of biorhythms of horizontal and vertical motor activity under stress in inbred spontaneously hypertensive rats (SHR).*

***Keywords:** biorhythms, desynchronosis, spontaneously hypertensive rats.*

Актуальность. Полагают, что артериальная гипертензия (АГ) – это процесс дезадаптации по отношению к циркадианному ритму, являющийся эндогенным десинхронозом. Перспективной является разработка соответствующей экспериментальной базы [1]. Показано, что «горизонтальная двигательная активность» (ГДА) и «вертикальная двигательная активность» (ВДА) могут быть использованы для оценки степени дизритмии [3].

Цель: разработка модели дизритмии у инбредных спонтанно-гипертензивных крыс SHR с использованием серии стрессирующих воздействий.

Задачи:

Оценка влияния серии стрессирующих воздействий, применяемых к крысам SHR, на основные параметры биологических ритмов (изменение амплитуды горизонтальной двигательной активности (ГДА) и вертикальной двигательной активности (ВДА), мезора ГДА и ВДА, подвижности за 24 часа, акрофазы ГДА и ВДА);

Изучение корреляционных связей между индивидуальными показателями подвижности за 1 час и 24 часа в условиях стресса у инбредных спонтанно-гипертензивных крыс SHR и основных параметров биоритмов ГДА и ВДА;

Определение возможности использования крыс SHR в экспериментальной фармакологии для моделирования стресс-индуцированного десинхроноза у пациентов с АГ в условиях высокой неопределенности среды.

Материал и методы. Использованы половозрелые крысы-самцы – инбредные SHR в возрасте около 3 мес. (масса тела 116-194 г), выращенные в питомнике отдела биомоделей ИБОХ НАН Беларуси. Опыты проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директивах Европейского Сообщества (86/609/ЕС). В качестве базисных критериев использовали показатели «горизонтальная двигательная активность» (ГДА) и «вертикальная двигательная активность» (ВДА), регистрировавшиеся автоматически в многоканальном актометре “Универсал 22-32” изготовления ИБОХ НАН Беларуси. Продолжительность эксперимента составила 31 сут. Запись хронограмм осуществляли в условиях предварительного (26 сут.) применения серии стрессирующих воздействий (стресс новизны; стресс в установке Grip strength, вращение на стержне в установке Rota-rod, многократное электрокожное воздействие продолжительностью сеанса 2 часа; инъекционный стресс и др.). Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ “Mouse Statistic”, CorelDRAW; посредством компьютерной программы “Cosinor 2.5” методом косинор-анализа для средних синусоид определяли основные параметры ритмов. Исследования выполнены на экспериментальной базе ИБОХ НАН Беларуси.

Результаты и их обсуждение. В условиях применения стрессирующих воздействий у крыс SHR по сравнению с нестрессированными особями SHR были отчетливо снижены амплитуда А ГДА и мезор h ГДА. Таким образом, стресс усилил отмеченные ранее существенные различия между интактными крысами SHR и Wistar по указанным параметрам. Кроме того, у стрессированных крыс SHR имело место выраженное снижение (на 36,12%) ГДА за 24 ч по сравнению с нестрессированными особями той же линии (таблица 1). Стресс-индуцированный десинхроноз у крыс SHR в выбранных экспериментальных условиях характеризовался возникновением 6- и 12-часовых ультрадианных ритмов.

Таблица 1. Параметры циркадианных ритмов горизонтальной двигательной активности (ГДА) крыс SHR на фоне серии стрессирующих воздействий, интактных крыс SHR и интактных крыс Wistar

Показатели	SHR стрессированные	SHR интактные	Wistar интактные
ГДА за 24 ч, усл.ед.	2329.2± 183.3	3646.1 ± 767.5	4954.5 ± 394.1°
ГДА за 1 ч, усл.ед.	429.8± 44.6	399.8 ± 124.2	403.1 ± 44.5
φ, ч:мин	6:00	12:58	12:09
А, усл.ед.	5.3	32.9	169.5°
h, усл.ед.	82.5 ± 7.4	142.1 ± 28.0	201.8 ± 16.7°

Статистически значимые ритмы: 24- часовые, 12- часовые, 6-часовые	Отсутствуют Присутствуют Присутствуют	Отсутствуют Отсутствуют Отсутствуют	Отсутствуют Отсутствуют Отсутствуют
--	---	---	---

Примечание 1 – знак «°» обозначает достоверность различий между SHR интактными и Wistar интактными, критерий Крускала–Уоллиса с post hoc анализом по Данну, $p < 0.05$

Примечание 2 – данные по интактным крысам SHR и Wistar взяты из литературы [2]

У интактных крыс SHR дезорганизация хронограммы циркадианного ритма подвижности проявлялась смещением акрофазы на поздние утренние часы (ϕ ВДА - 10:37). Подобное смещение акрофазы со сглаживанием ночной активности и смещением ϕ на поздние утренние часы можно рассматривать как дизритмию. У стрессированных крыс SHR имела место еще более выраженная комплексная перестройка динамических (спектральных) характеристик циркадианной ритмики ВДА, что иллюстрирует, в частности, сглаживание пика ночной активности, миграция акрофазы на дневные часы (ϕ ВДА - 13:10) и резко выраженная двигательная активность в светлое время суток (таблица 2).

Таблица 2. Параметры циркадианных ритмов вертикальной двигательной активности (ВДА) крыс SHR на фоне серии стрессирующих воздействий, интактных крыс SHR и интактных крыс Wistar

Показатели	SHR стрессированные	SHR интактные	Wistar интактные
ВДА за 24 ч, усл. ед.	312,8 ± 28,3	497.4 ± 87.3	648.3 ± 64.0 °
ВДА за 1 ч, усл. ед.	12,8 ± 4,0	17.0 ± 4.9	26.2 ± 6.1
ϕ , ч:мин	13:10	10:37	7:46
A, усл. ед.	4,5	3,5	5,4
h, усл. ед.	13,2 ± 1,2	20.9 ± 3.6	26.9 ± 3.6 °
Статистически значимые ритмы: 24-часовые, 12-часовые, 6-часовые	Отсутствуют Наблюдаются Отсутствуют	Отсутствуют Отсутствуют Отсутствуют	Отсутствуют Отсутствуют Отсутствуют

Примечание 3 – знак «°» обозначает достоверность различий между SHR интактными и Wistar интактными, критерий Крускала–Уоллиса с post hoc анализом по Данну, $p < 0,05$

Примечание 4 – данные по интактным крысам SHR и Wistar взяты из литературы [2]

В условиях применения стрессирующих воздействий у крыс SHR отмечено наличие статистически значимых корреляционных связей только для показателей «подвижность за 24 ч» и h ГДА и ВДА. В то же время отмечено наличие сравнительно сильной взаимосвязи между 24-часовой подвижностью ГДА и A, а также между 24-часовой подвижностью ВДА, A и ϕ . У особей SHR с

индивидуальным высоким уровнем подвижности за 24 часа отмечено нивелирование таких проявлений стресс-индуцированного десинхроноза, как уменьшение мезора и амплитуды ГДА и ВДА. У крыс названной линии с индивидуальным высоким уровнем подвижности ВДА имел место сдвиг акрофазы влево, в сторону нормы. Смещение ϕ на дневные часы, привязанное к кормлению, может являться указанием на акцентуацию пищевого поведения у спонтанно-гипертензивных крыс, таким образом, не исключена более высокая вероятность развития ожирения у пациентов с АГ с индивидуальной низкой подвижностью на фоне непредсказуемого эмоционального стресса. Аппроксимация результатов исследования на человеческую популяцию может указывать на более благоприятный прогноз (меньший риск развития десинхроноза) у лиц с более высокой спонтанной подвижностью.

Таблица 3. Корреляция подвижности стрессированных инбредных крыс SHR и основных параметров биологических ритмов

Показатели	Подвижность		h	A	ϕ
	за 24 часа	за 1 час			
ГДА					
Подвижность, 24 ч 1 ч			r=0,943, p<0,05	r=0,714, p>0,05	r=0,257, p>0,05
			r=0,371, p>0,05	r=0,257, p>0,05	r=0,429, p>0,05
h	r=0,943, p<0,05	r=0,371, p>0,05		r=0,771, p>0,05	r>0,143, p>0,05
A	r=0,714, p>0,05	r=0,257, p>0,05	r=0,771, p>0,05		r=-0,371, p>0,05
ϕ	r=0,257, p>0,05	r=0,429, p>0,05	r>0,143, p>0,05	r=-0,371, p>0,05	
ВДА					
Подвижность, 24 ч 1 ч			r=1,000, p<0,01	r=0,771, p>0,05	r>-0,771, p>0,05
			r=0,471, p>0,05	r=0,414, p>0,05	r>-0,100, p>0,05
h	r=1,000, p<0,01	r=0,471, p>0,05		r=0,771, p>0,05	r>-0,771, p>0,05
A	r=0,771, p>0,05	r=0,414, p>0,05	r=0,771, p>0,05		r>-0,543, p>0,05
ϕ	r>-0,771, p>0,05	r>-0,100, p>0,05	r>-0,771, p>0,05	r>-0,543, p>0,05	

Выводы:

1. Применение серии стрессирующих воздействий крысам SHR ведет к отчетливому снижению амплитуды A ГДА и мезора h ГДА, снижению подвижности за 24 часа; миграции акрофазы ГДА с дневных на ранние утренние часы;

возникновению статистически значимых «патологических» 6- и 12-часовых ультрадианных ритмов при отсутствии достоверных циркадианных ритмов двигательной активности.

2. В условиях применения стрессирующих воздействий у крыс SHR отмечены следующие изменения параметров ВДА: сглаживание пика ночной активности; резко выраженная двигательная активность в светлое время суток; незначительное повышение в сравнении с интактным контролем амплитуды А ВДА; снижение мезора h ВДА; снижение суммарной ВДА за 24 часа, а также за 1 час.

3. В условиях стресс-индуцированного десинхроноза у крыс SHR выявлены статистически значимые корреляционные связи между индивидуальными характеристиками подвижности ГДА и ВДА за 24 ч с мезором ГДА ($r=0,943$, $p<0,05$) и ВДА ($r=1,000$, $p<0,01$). Наиболее выраженные изменения параметров биоритмов, связанные со стрессом, отмечены у низкоактивных (по данным регистрации 24-часовой активности) особей SHR, а наименее выраженные – у высокоактивных.

4. Полученные данные позволяют предложить использование крыс SHR в экспериментальной биологии и фармакологии для качественной и количественной оценки выраженности стресс-индуцированного десинхроноза в условиях высокой неопределенности среды. При этом в случае оценки эффективности фармакологических веществ с целью снижения разброса данных, предотвращения получения «псевдо-положительных» либо «псевдо-негативных» эффектов, а также с целью соблюдения этических аспектов целесообразен отбор накануне эксперимента низкоактивных особей SHR.

E. R. Yaremko

INDIVIDUAL FEATURES OF BIORHYTHMS OF VERTICAL AND HORIZONTAL LOCOMOTOR ACTIVITY IN SHR RATS UNDER STRESS-INDUCED DESYNCHRONOSIS

Tutors: Associate professor E. V. Chaplinskaya,

E. V. Kravchenko

Department of Biology,

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Десинхроноз в нозологии эссенциальной гипертензии. / В. Н. Бурдин, И. В. Мотов, В. В. Гребенникова, И. А. Новицкий // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 6. – С. 125-128.
2. Кравченко, Е. В. Влияние изменений состояния нейромедиаторных и пептидергической систем мозга на циркадианные ритмы и поведение крыс. / Е. В. Кравченко, Л. М. Ольгомец // Журнал высшей нервной деятельности. – 2012. – № 4. – С. 1–12.
3. Штарик, С. Ю. Коморбидность артериальной гипертензии и тревожно-депрессивных расстройств среди взрослого населения крупного промышленного центра Восточной Сибири: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.04 / С. Ю. Штарик. – Красноярск, 2010.