

# СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННАЯ ДИЗРИТМИЯ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ИНБРЕДНЫХ СПОНТАННО-ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС SHR

Яремко Е.Р., Стамбровская В.М.

*Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра медицинской биологии и общей генетики, г. Минск*

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

**Резюме:** В статье приведены значения основных параметров биоритмов вертикальной двигательной активности (ВДА) в условиях стресса у инбредных спонтанно-гипертензивных крыс SHR.

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

**Актуальность.** Биологические ритмы, выполняющие адаптивную функцию, приурочивают жизнедеятельность к наиболее благоприятному времени суток, обеспечивают четкую смену процессов «сон/бодрствование». Полагают, что АГ, в большинстве случаев, представляет собой процесс дезадаптации по отношению к циркадианному (суточному) ритму, являющийся эндогенным десинхронозом, возникающим либо при нарушении нормального ритма функционирования периферических органов либо при нарушении ритмогенной функции центральных структур фотопериодизма [4]. Многие пациенты с АГ, относящиеся к числу людей трудоспособного возраста, несмотря на наличие сердечнососудистой патологии и сбоев процессов «сон-бодрствование» должны осуществлять трудовую деятельность.

В течение двух последних десятилетий отмечается усиление интенсивности стресса на массовом популяционном уровне. Именно два последних десятилетия стали временем неуклонного поступательного нарастания заболеваемости населения болезнями системы кровообращения. Выявлено, что при артериальной гипертензии увеличивается распространенность и тяжесть тревожных/депрессивных расстройств. В то же время повышенная тревожность может явиться причиной дизритмий. Медицинское решение проблемы является наиболее эффективным методом помощи больным с нарушениями биологических ритмов активности. Разработка лекарственных средств, нормализующих биоритмы людей с артериальной гипертензией, невозможна без адекватных моделей с использованием соответствующих экспериментальных животных. Спонтанно-гипертензивные крысы SHR могут быть использованы в качестве экспериментальной модели десинхроноза. Показатель «вертикальная двигательная активность» (ВДА) является у грызунов общепризнанным маркером уровня тревожности и может быть использован для оценки степени дизритмии.

**Цель:** изучение биоритмов ВДА в условиях стресса у крыс SHR.

**Задачи:** 1. Оценка воздействия серии стрессирующих воздействий, применяемых к крысам SHR, на основные параметры биологических ритмов (изменение амплитуды ВДА, мезора ВДА, подвижности за 24 часа, акрофазы ВДА); 2. Определение возможности использования показателей ВДА крыс SHR в экспериментальной фармакологии для оценки выраженности стресс-индуцированного десинхроноза в условиях высокой неопределенности среды.

**Материал и методы.** Учитывая, что крысы SHR могут рассматриваться в качестве экспериментальной модели десинхроноза [6, 7, 8, 9], определяли влияние серии стрессирующих воздействий на особенности биоритмов вертикальной двигательной активности особей названной линии ( $n = 6$ ). 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 показатель ВДА, регистрировавшийся автоматически в многоканальном актометре “Универсал 22-32”. Проводили эксперимент продолжительностью 31 сут. Учитывая ключевую роль стрессирующих воздействий [4] в формировании дизритмий, запись хронограмм осуществляли в условиях предварительного (продолжительностью 26 сут.) применения серии стрессирующих воздействий различной интенсивности – от слабой и умеренной до резко выраженной. Кроме того, на всем протяжении эксперимента применяли дополнительный «инъекционный стресс» (пероральное введение дистиллированной воды в режиме 5 дней в неделю, 31 сут). С 27 по 31 сут. иных воздействий, помимо «инъекционного стресса», не применялось. Вышеперечисленные воздействия позволяют моделировать стрессовые состояния и связанный с ними десинхроноз у пациентов с артериальной гипертензией в условиях высокой неопределенности среды.

Оценку биоритмов проводили в марте в условиях фиксированной продолжительности смены “дня”/“ночи” (07:00–19:00 – “день”, 19:00–07:00 – “ночь”), актометрию начинали днем – в 13:00. Использовали пакет программ “Mouse Statistic”, описан-

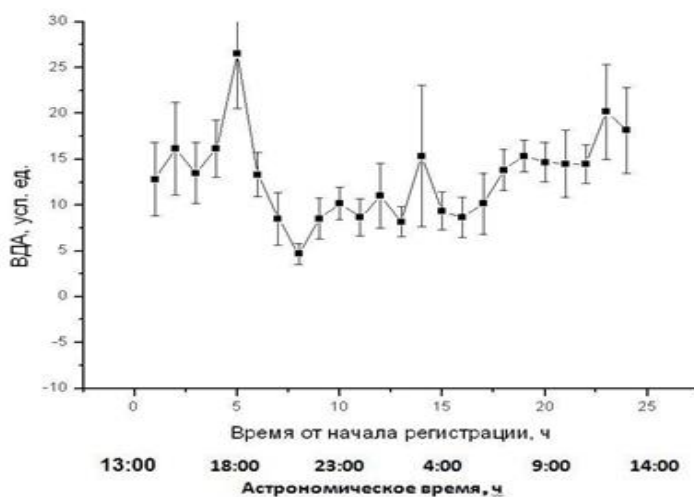
ный ранее [3]. При обработке полученных результатов оценивали хронограмму ВДА. Посредством компьютерной программы методом косинор-анализа для средних синусоид определяли основные параметры ритмов: амплитуду ритма (A), акрофазу ( $\phi$ ) и мезор (MESOR – Midline-estimatingStatistic ofRhythm, h), а также иные параметры, необходимые для построения эллипсов ошибок [5]. Наличие или отсутствие достоверных суточных или ультрадианных (6- и 12-часовых) ритмов определялось графически с использованием программы CorelDRAW X5: существование ритмов считали доказанным, если эллипс ошибок не перекрывал начало системы координат.

Исследования выполнены на экспериментальной базе ИБОХ НАН Беларуси.

**Результаты и обсуждение.** В условиях применения стрессирующих воздействий у крыс SHR отмечены следующие значения основных параметров биоритмов: амплитуда ВДА – 4,5 усл. ед., мезор ВДА -  $13,2 \pm 1,2$  усл. ед., суммарная ВДА за 24 часа – 312,8 усл. ед., сдвиг акрофазы ВДА на 13:10 (в сторону “патологической” дневной активности). У животных имели место следующие значения ВДА: за 24 ч суммарно -  $312,8 \pm 28,3$  усл. ед. и за 1 ч –  $12,8 \pm 4,0$  усл. ед..

У грызунов, ведущих преимущественно ночной образ жизни, максимум активности приходится на поздние вечерние и ночные часы, а минимум – на середину светового дня [4]. У нестрессированных крыс Wistar отмечают сбой биоритмов, вызванный содержанием их в условиях вивария: ночной пик (естественный, т.к. крысы – ночные животные), утренний (менее выраженный), дневной, связанный с кормлением, а также другие небольшие пики [6]. Достоверных ритмов подвижности не обнаружено. В условиях стресса у крыс Wistar резко падает подвижность. Снижается амплитуда ритма и мезор. Отмечены только 2 пика активности: ночной (естественный) и утренний (смещенный). Дневной пик активности, связанный с кормлением, отсутствует, вероятно, вследствие большей биологической значимости для организма непредсказуемых стрессирующих воздействий. У нестрессированных особей Wistar значения  $\phi$  ВДА составляют 7:46 [6]. У интактных крыс SHR дезорганизация хронограммы циркадианного ритма подвижности проявлялась смещением акрофазы на поздние утренние–дневные часы ( $\phi$  ВДА - 10:37). Подобное смещение акрофазы со сглаживанием ночной активности и смещением  $\phi$  на поздние утренние часы можно рассматривать как дизритмию [1, 2]. У стрессированных крыс SHR имела место еще более выраженная комплексная перестройка динамических (спектральных) характеристик циркадианной ритмики ВДА, что иллюстрирует, в частности, сглаживание (приблизительно на 50%) пика ночной активности, миграция акрофазы на дневные часы ( $\phi$  ВДА - 13:10) (рис. 1) и резко выраженная двигательная активность в светлое время суток. У интактных крыс Wistar и SHR отсутствовали 6-, 12- и 24-часовые гармоники спектрограммы. У стрессированных крыс SHR десинхроноз проявлялся изменением спектральных характеристик с появлением статистически значимых ультрадианных (патологических) 12-часовых ритмов ВДА - высокочастотных флюктуаций на спектрограмме (рис. 1). У стрессированных особей SHR отмечено уменьшение уровня ВДА за 24 часа: на 23,3% в сравнении с нестрессированными особями той же линии и на 107,3% в сравнении с интактными особями Wistar. Это, вероятно, обусловлено пассивно-оборонительной реакцией (фризинг) на

стрессирующее воздействие. Такая же тенденция отмечена и в отношении подвижности за первый час регистрации ВДА: у стрессированных особей SHR названный показатель был ниже такового у интактных SHR и Wistar на 24,7% и 51,1% соответственно. Однако в сравнении с интактным контролем подвижность крыс SHR после стресса не снижалась так резко, как у стрессированных крыс Wistar, что совпадает с данными литературы о недостаточной адаптации спонтанно-гипертензивных крыс к стрессу. Применение стрессирующего воздействия крысам SHR сопровождалось повышением амплитуды ритма по сравнению с интактными крысами SHR (А ВДА – на 28,5%). Учитывая данные о повышении в условиях стресса амплитуды ритма [4] в сравнении с «условной нормой», увеличение А ВДА правомочно рассматривать в качестве критерия десинхроноза. Кроме того, нами наблюдалось снижение (в сравнении с интактными особями SHR и Wistar) мезора (на 36,8% и 50,9% соответственно). О сходных однонаправленных изменениях мезора у крыс SHR (снижение при стрессе новизны) сообщалось и в научной литературе [6]. Выявленное в нашем эксперименте выраженное снижение мезора ВДА по сравнению с интактными особями SHR, вероятно, вызвано применением серии резких стрессирующих воздействий и вызванным ими более выраженным десинхронозом.



*Рис. 1-* Первичная хронограмма ВДА крыс SHR на фоне серии стрессирующих воздействий

**Выводы:** 1. В условиях применения стрессирующих воздействий у крыс SHR отмечены: 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; миграция акрофазы  $\phi$  ВДА в сторону «патологической» дневной активности; возникновение достоверных 12-часовых ультрадианных ритмов; 2. Полученные данные позволяют предложить использование показателей ВДА крыс SHR в экспериментальной биологии и фармакологии для качественной и количественной оценки выраженности стресс-индуцированного десинхроноза в условиях высокой неопределенности среды.

**Литература**

1. Арушанян Э.Б. Тофизопазимелатонинослабляют перестройку ритма суточной подвижности крыс при инъекционном стрессе. / Э.Б.Арушанян, А.В. Попов // Экспериментальная клиническая фармакология. 2006. 69(2): с. 14–17.
2. Арушанян Э. Б. Хронобиологические особенности невротических расстройств и анксиолитического эффекта психотропных средств / Э. Б. Арушанян // Российский психиатрический журнал. - 2000. - № 1. - с. 26-32.
3. Влияние зоосоциального стресса на циркадианный ритм двигательной активности и возможность развития десинхроноза / Е.В. Кравченко, Л.М. Ольгомец, И.В. Жебракова и др. // Журнал высшей нервной деятельности. – 2010. -Том 60, №2. -с. 284–295.
4. Десинхроноз в нозологии эссенциальной гипертензии. / Бурдин В.Н., Мотов И.В., Гребенникова В.В., Новицкий И.А. // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 6 – с. 125-128.
5. Карп В.П., Катинас Г.С. Опыт и перспективы использования математических методов в хронобиологических исследованиях. Хронобиология и хрономедицина. Под ред. Комарова Ф.И. / В. П. Карп, Г. С. Катинас. - М.: Триада X, 2000. -с. 168–194.
6. 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, том 62, № 4, с. 1–12.
7. Fedorova I., Norman Salem Jr. Omega-3 fatty acids and rodent behavior / I. Fedorova, Norman Salem Jr. // Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids. - 2006. - № 75(4-5). -с. 271–289.
8. Russell V.A., Sagvolden T. Animal models of attention deficit hyperactivity disorder / V.A. Russell, T.Sagvolden, E.B. Johansen // Behav. Brain Funct. - 2005. -№ 1(9). -с. 7–15.
9. Sagvolden T. Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). / T. Sagvolden // Neurosci. Biobehav. Rev. 2004. 24: с. 31–39.