

Генетическая модель гипертрофии миокарда без повышенного артериального давления у крыс

А.Ю.Постнов, О.П.Фомина, В.А.Петрухина, Е.Ю.Будников, Н.А.Дорошчук
Лаборатория артериальной гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава Российской Федерации, Москва

Резюме. Исследовали популяцию гибридов четвертого, пятого и шестого поколений, полученных скрещиванием крыс линий SHR и WKY. Данные гибриды являются основой для получения генетической модели гипертрофии миокарда (ГМ) без повышенного артериального давления (АД). Для выявления заданного фенотипа (ГМ без повышенного АД) использовали неинвазивную оценку степени ГМ методом векторкардиографии (ВКГ) в сочетании с неинвазивным измерением АД на хвостовой артерии. Систолическое АД у самцов гибридов четвертого и пятого поколения составило 127 ± 3 и 123 ± 3 мм рт. ст. соответственно, что значительно ниже АД у самцов прародительской линии SHR (183 ± 5 мм рт. ст.) и практически равно АД у крыс прародительской линии WKY (128 ± 3 мм рт. ст.). Сходные уровни АД наблюдали и у самок крыс исследованных популяций. Масса сердца у самцов гибридов F4, F5 и F6 была больше, чем в группе WKY ($1,17 \pm 0,03$, $1,01 \pm 0,04$ и $1,19 \pm 0,03$ г соответственно и $0,89 \pm 0,03$ г при $p < 0,05$ у WKY), но ниже значений для группы SHR ($1,38 \pm 0,11$ г, $p < 0,05$). Экспериментальная модель может оказаться интересной и полезной для решения целого ряда физиологических, генетических и фармакологических задач.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, артериальное давление, крысы линий SHR и WKY

Genetic model of myocardial hypertrophy without elevated blood pressure in rats

A.Yu. Postnov, O.P. Fomina, V.A. Petrukhina, Ye.Yu. Budnikov, N.A. Doroshchuk

Summary. A population of fourth-, fifth-, and sixth-generation hybrids obtained by crossing SHR and WKY rats was studied. These hybrids were a basis for obtaining a genetic model of myocardial hypertrophy (MH) without elevated blood pressure (BP). To reveal the given phenotype (MH without elevated BP), the degree of MH was noninvasively estimated by vectorcardiography in combination with noninvasive BP measurement on the caudal artery. Systolic BP in male hybrids of the fourth and fifth generation was 127 ± 3 and 123 ± 3 mm Hg, respectively, which was much lower than that in male rats of the progenitor line SHR (183 ± 5 mm Hg) and practically equal to that in rats of the progenitor line WKY (128 ± 3 mm Hg). The similar BP values were also observed in female rats of the study populations. The weight of the heart of male hybrids F4, F5, and F6 was more than that in the WKY group ($1,17 \pm 0,03$, $1,01 \pm 0,04$, and $1,19 \pm 0,03$ g, respectively, and $0,89 \pm 0,03$ g, at $p < 0,05$ in WKY rats), but less than the values for the SHR group ($1,38 \pm 0,11$ g, $p < 0,05$). The experimental model may be interesting and useful in solving a variety of physiological, genetic, and pharmacological problems.

Key words: left ventricular hypertrophy, blood pressure, SHR and WKY rats

Введение

Сейчас известно, что повышенное артериальное давление (АД) и гипертрофия миокарда (ГМ) при наследственно обусловленной артериальной гипертензии контролируются различными генами и наследуются независимо (S.Sen и соавт., 1987; E.Harris и соавт., 1995; B.Innes и соавт., 1998).

Проведенные в нашей лаборатории исследования популяции гибридов шестого поколения (F6), полученных скрещиванием спонтанно гипертензивных животных линии SHR и нормотензивных крыс линии WKY, также показали расщепление фенотипических признаков уровня АД и величины ГМ у животных второго поколения (рис. 1, а), подтверждая факт раздельного существования генетических детерминант, определяющих АД и ГМ.

Неинвазивная прижизненная оценка степени ГМ методом векторкардиографии – ВКГ (В.А.Петрухина и соавт., 2000), в сочетании с неинвазивным измерением АД на хвостовой артерии явилась методической основой для продолжения инбридинга по созданию генетической модели ГМ без повышенного АД у животных, изначально имевших оба этих признака (SHR) (рис. 1, б). Полученная модель может иметь применение в решении ряда физиологических, генетических и фармакологических задач.

Методы

Животные. Крысы линий SHR и WKY представляют собой чистые линии, поддерживаемые в лаборатории артериальной гипертензии РКНПК Минздрава РФ более 30 лет (60 поколений). Животные колоний родительских линий и гибриды содержались в биоклинике РКНПК Минздрава РФ на стандартной диете при неограниченном доступе к питью.

Схема скрещивания. Из исходной популяции гибридов второго поколения (F2, n=64) от интёркросса WKY и SHR были отобраны животные в возрасте 14 нед с пониженным или нормальным уровнем АД и с призна-

ками гипертрофии по ВКГ. Последующим инбридингом по ВКГ-признакам ГМ были получены крысы четвертого (F4), пятого (F5) и шестого (F6) поколений.

Исследуемые параметры. В возрасте 14 нед у животных родительских линий и гибридов измеряли систолическое АД неинвазивным методом на хвостовой артерии у бодрствующих животных. Затем у наркотизиро-

Рис. 1. Отсутствие зависимости между массой сердца и диастолическим АД F2 гибридов (SHR×WKY) (а) и корреляция вектора QRS во фронтальной плоскости с массой сердца у F2 гибридов (SHR × WKY) (б).

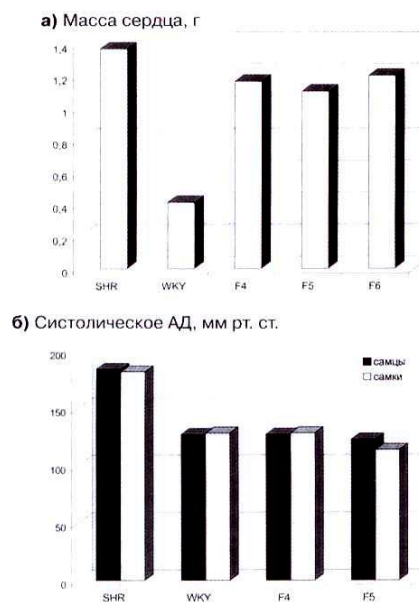
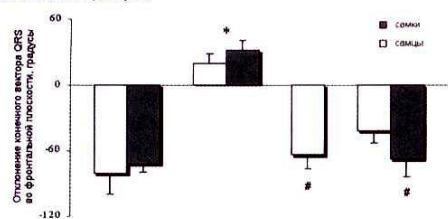
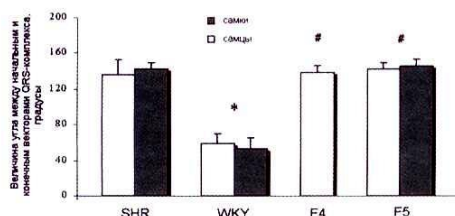


Рис. 2. Масса сердца самцов крыс (а) и систолическое АД в экспериментальных группах (б).

а) Отклонение конечного вектора QRS во фронтальной плоскости, градусы



б) Величина угла между начальным и конечным векторами QRS-комплекса, градусы



* – $p < 0,05$ по сравнению с SHR; # – $p < 0,05$ по сравнению с WKY.

ванных животных (кетамин, 100 мг/кг, в/б) проводили регистрацию электрической активности сердца методом ВКГ (В.А.Петрухина и соавт., 2000). В возрасте 22 нед у животных, не участвующих в размножении, определяли массу сердца и его отделов.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета статистических программ Statistica (США). Данные представлены в виде $M \pm m$. Для внутригрупповых сравнений самцов и самок использовали тест Стьюдента (Т), для множественных сравнений групп животных тест Ньюмена–Кейсда.

Результаты и обсуждение

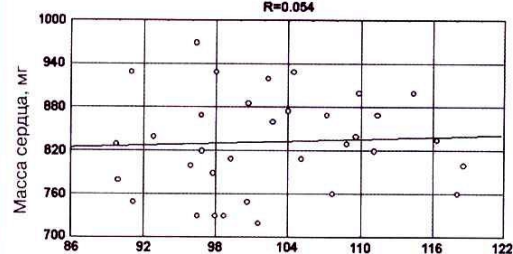
У гибридов второго поколения SHR×WKY интеркросса не было зарегистрировано сопосредования степени ГМ и уровня АД, что опровергает тезис о том, что гипертрофия при спонтанной гипертензии крыс является компенсаторной и развивается в ответ на повышение периферического сопротивления (В.А.Петрухина и соавт., 2000).

В возрасте 14 нед уровень систолического АД у самцов F4 ($n=11$) и F5 ($n=10$) составил 127 ± 3 и 123 ± 3 мм рт. ст., что гораздо ниже, чем у самцов SHR (183 ± 5 мм рт. ст., $n=8$), и близко полученному для WKY (128 ± 3 мм рт. ст., $n=8$), что продемонстрировано на рис. 2, б. Сходные уровни АД наблюдали и у самок крыс исследованных популяций животных (SHR – $n=8$, WKY – $n=9$, F4 – $n=10$, F5 – $n=10$). Эти данные позволяют заключить, что полученные гибриды четвертого и пятого поколений обладают нормотензивным фенотипом по признаку АД.

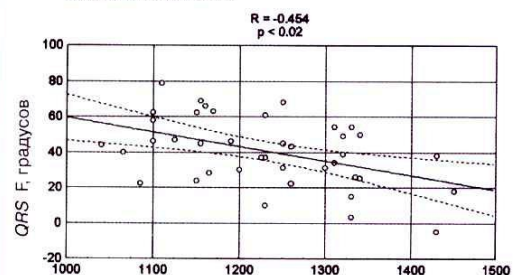
Различий между самцами и самками по форме и расположению векторной петли QRS-комплекса обнаружено не было. Суммарный вектор QRS в группах F4 и F5 животных был близок по расположению к таковому у нормотензивных крыс WKY, в то время как у гипертензивных крыс линии SHR наблюдали его значительное смещение влево и вверх примерно на 60° . При этом конечный вектор деполаризации миокарда у гибридов F4 и F5 (рис. 3, а) не отличался по расположению от такового у группы животных SHR, и сдвиг по сравнению с WKY составил около 54° и 77° во фронтальной и 37° и 53° в горизонтальной плоскости соответственно. Ширина петли QRS у F4 животных была достоверно больше, чем у нормотензивного контроля (139 vs. 58° во фронтальной плоскости и 146 vs. 94° в горизонтальной), и не отличалась от SHR (135° во фронтальной и 141° в горизонтальной).

Рис. 3. Отклонение конечного вектора QRS-комплекса (а) и изменение ширины QRS-петли (б) у разных групп животных.

а) Диастолическое АД, мм рт. ст.



б) Масса сердца, мг



ной плоскостях, рис. 3, б). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии признаков ГМ у гибридных животных по сравнению с нормотензивными родительскими группами.

В возрасте 22 нед масса тела не отличалась у различных групп животных. Однако масса как тела, так и сердца у самок по сравнению с самцами была достоверно ниже. Масса сердца (см. рис. 2, а) в группах самцов гибридов F4, F5 и F6 была достоверно выше, чем в группе WKY ($1,17 \pm 0,03$; $1,01 \pm 0,04$ и $1,19 \pm 0,03$ г соответственно и $0,89 \pm 0,03$ г при $p < 0,05$ у WKY), но при этом ниже значений для группы SHR ($1,38 \pm 0,11$ г, $p < 0,05$). Масса левого желудочка сердца у самцов в группах гибридов F4, F5 и F6 составила $0,41 \pm 0,01$ и $0,47 \pm 0,03$ г, что близко полученным показателям для группы SHR ($0,46 \pm 0,03$ г) и достоверно выше, чем в группе WKY ($0,31 \pm 0,03$ г, $p < 0,05$). Полученные морфометрические данные позволяют заключить, что гибридные животные обладают признаками ГМ. Промежуточный фенотип по относительной массе сердца и левого желудочка к массе животного у гибридов четвертого и пятого поколений по сравнению с родительскими популяциями, по-видимому, можно объяснить неполным расщеплением признаков повышенного уровня АД и ГМ на данной стадии селекции и/или отсутствием вклада в увеличение ГМ постоянно высокого АД, как это наблюдается у спонтанно гипертензивных крыс.

Вывод

В результате инбридинга по фенотипическим признакам гипертрофии и низкого АД получены крысы четвертого, пятого и шестого поколений от интеркросса SHR и WKY, которые являются основой для выведения новой линии животных с выраженной ГМ без повышенного уровня АД.

Литература

1. Петрухина В.А., Постнов А.Ю., Зарецкая М.В., Зарецкий Д.В., Трапезни В.Е., Меоведова Н.А. Гипертрофия миокарда у спонтанно гипертензивных крыс: векторкардиографическое исследование деполаризации миокарда (QRS-петля). Кардиология, 2000; 11: 33–9.
2. Harris EL, Pheasant EL, Thompson CM, Millar JA, Grigor MR. Heart mass and blood pressure have separate genetic determinants in the New Zealand genetically hypertensive (GH) rat. J Hypertens 1995; 13 (4): 397–404.
3. Innes BA, McLaughlin MG, Kapuscinski MK, Jacob HJ, Harpaz SB. Independent genetic susceptibility to cardiac hypertrophy in inherited hypertension. J Hypertension 1998; 31 (3): 741–6.
4. Sen S, Petcher C, Ratliff N. A factor that initiates myocardial hypertrophy in hypertension. J Hypertension 1987; 9 (3): 261–7.

Вальсартан и другие блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов: особенности клинической фармакологии и опыт использования при лечении артериальной гипертензии

Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Н.А. Иванова, Т.М. Стеценко, И.Ю. Щеглова
Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Резюме. В статье рассмотрены ключевая фармакология, механизмы действия, эффективность и безопасность блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов. На основании данных ряда исследований показано, что блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов могут предотвращать развитие мозгового инсульта, сахарного диабета при лечении артериальной гипертензии у больных с высоким риском этих заболеваний. Учитывая уникальный спектр фармакологических эффектов и отличную переносимость, блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов могут быть использованы в терапии больных артериальной гипертензией самых разнообразных категорий – независимо от пола, возраста, расы и целого ряда сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, вальсартан

Valsartan and other AT_1 -angiotensive receptor blockers: the specific features of clinical pharmacology and some experience in using them to treat arterial hypertension

D.V. Preobrazhensky, B.A. Sidorenko, N.A. Ivanova, T.M. Stetsenko, I.Yu. Shcheglova

Summary. The paper considers the clinical pharmacology, mechanism of action, efficacy, and safety of AT_1 -angiotensive receptor blockers. Some studies have indicated that AT_1 -angiotensive receptor blockers may prevent the development of cerebral stroke, diabetes mellitus in the treatment of arterial hypertension in patients at high risk for these diseases. By taking into account the unique spectrum of their pharmacological effects and excellent tolerability, AT_1 -angiotensive receptor blockers may be used in therapy of arterial hypertension of a great variety, irrespective of sex, age, race, comorbidity.

Key words: arterial hypertension, AT_1 -angiotensive receptor blockers, valsartan

В последние десятилетия XIX века были получены убедительные доказательства, что повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в кровяном русле и тканях играет важную роль в патогенезе не только реноваскулярной гипертензии, но и гипертонической болезни (ГБ), а также других форм артериальной гипертензии. По некоторым наблюдениям, высокая активность ренина и повышенные уровни ангиотензина II в плазме крови являются показателями неблагоприятного прогноза у больных ГБ. В частности, по расчетам M.Alderman и соавт. (1997 г.) у больных ГБ с высокой активностью ренина в плазме крови риск развития инфаркта миокарда почти в 4 раза выше, чем у больных с низкой активностью ренина. При анализе данных литературы H.Brunner (2001 г.) пришел к заключению, что повышенные уровни другого маркера активности РАС – ангиотензина II – указывают на неблагоприятный прогноз, причем не только при ГБ, но и при других сердечно-сосудистых заболеваниях.

До недавнего времени три класса лекарственных препаратов использовались для подавления повышенной активности РАС при ГБ: симпатолитики типа резерпина, агонисты центральных α_2 -адренорецепторов и блокаторы β -адренергических рецепторов. Резерпин и агонисты центральных α_2 -адренорецепторов (клонидин, гуанфацин и др.) подавляют активность центрального звена симпатической нервной системы и косвенным образом уменьшают высвобождение ренина из юктагломерулярного аппарата почек. β -Адреноблокаторы подавляют гиперактивность РАС, ослабляя стимулирующее влияние катехоламинов на β -адренергические рецепторы юктагломерулярного аппарата, которые опосредуют высвобождение ренина.

В конце 70-х годов прошлого века появился новый класс вазоактивных препаратов, которые оказывали более избирательное действие на повышенную активность РАС – ингибиторы АПФ, которые уменьшают образование основного эффекторного пептида РАС ангиотензина II из его неактивного предшественника ангиотензина I. В отличие от β -адреноблокаторов и агонистов центральных α_2 -адренорецепторов могли использоваться также при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

В течение двух десятилетий ингибиторы АПФ широко используются при лечении различных форм артериальной гипертензии. Оказалось, что они эффективно снижают артериальное давление (АД) у больных как с повышенной, так и пониженной активностью РАС. В ряде контролируемых исследований также продемонстрирована высокая эффективность ингибиторов АПФ при ХСН, постинфарктной дисфункции левого желудочка и диабетической нефропатии.

Опыт применения ингибиторов АПФ в клинической практике показал, что наряду с преимуществами они обладают рядом недостатков, которые ограничивают их использование. Во-первых, ингибиторы АПФ нередко вызывают такие побочные эффекты, как сухой кашель и нарушение функции почек, развитие которых объясняют тем, что наряду с РАС препараты оказывают существенное влияние на функциональную активность калликреин-кининовой и других нейрогуморальных систем. Во-вторых, оказалось, что ингибиторы АПФ не могут полностью подавить чрезмерную активность РАС, так как они не оказывают влияние на превращение ангиотензина I в ангиотензин II, которое происходит без участия АПФ.

Кроме того, тормозящий эффект ингибиторов АПФ со временем может ослабевать, поскольку вызываемое ингибиторами АПФ уменьшение образования ангиотензина II вызывает рефлекторное усиление высвобождения ренина, под влиянием которого увеличивается образование ангиотензина I, который конкурирует с ингибиторами за активные центры АПФ.

Довольно частое развитие побочных эффектов ограничивает применение симпатолитиков, β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ в клинической практике. Поэтому большие надежды связывают с блокаторами AT_1 -ангиотензиновых рецепторов.

Клиническая фармакология блокаторов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов

В 1982 г. японские исследователи Y.Furukawa и соавт. показали, что производные имидазола могут действовать в качестве антагонистов прессорного действия ан-