

## ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС НА ДИНАМИКУ ПАРАМЕТРОВ ПРИ РАЗВИТИИ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В МОДЕЛИ «2 ПОЧКИ, 1 ЗАЖИМ»

Плисс М. Г.<sup>1,2</sup>, Кузьменко Н. В.<sup>1,2</sup>, Князева А. А.<sup>1</sup>,  
Мишанин А. И.<sup>1</sup>, Цырлин В. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация

Кузьменко Наталия Владимировна  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
ул. Пархоменко, д. 15, лит Б, Санкт-Петербург, Россия, 194156  
E-mail: kuzmenko@niiief.ru

Статья поступила в редакцию 25.09.2018  
и принята к печати 27.11.2018.

### Резюме

Цель работы — исследовать влияние качества лабораторных крыс на динамику вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». Эксперименты проводились на крысах стока Wistar — конвенциональных и с SPF статусом. Исследовались динамика систолического артериального давления (САД), межсистолического интервала (МСИ) и компонентов спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР) через 1, 2 и 8 недель после клипирования почечной артерии. Установлено, что конвенциональные и SPF животные различаются по исходным параметрам. У SPF крыс САД ниже, МСИ и ВСР больше, по сравнению с конвенциональными животными. У крыс с SPF статусом подъем САД через 8 недель после стенозирования почечной артерии был ниже, по сравнению с конвенциональными животными. Отмечены общие моменты в динамике вазоренальной гипертензии двух групп животных: увеличение маркеров активности симпатической нервной системы спектра ВСР в первые недели после клипирования почечной артерии, устойчивая вазоренальная гипертензия развивалась не у всех клипированных крыс, а также тенденция уменьшения длины МСИ при развитии устойчивой вазоренальной гипертензии. Кроме того, у крыс с SPF статусом наблюдалось существенное уменьшение ВСР через 8 недель после клипирования почечной артерии. В итоге, хотя вазоренальная гипертензия развивалась лучше в группе конвенциональных крыс, динамика вариабельности МСИ была более четко выражена у животных с SPF статусом, к тому же для выявления изменений компонентов спектра ВСР требовалось меньшее количество животных с SPF статусом, чем конвенциональных.

**Ключевые слова:** конвенциональные животные, SPF статус, вазоренальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма.

Для цитирования: Плисс М.Г., Кузьменко Н.В., Князева А.А., Мишанин А.И., Цырлин В.А. Влияние качества лабораторных крыс на динамику параметров при развитии вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». *Трансляционная медицина*. 2018; 5 (5): 53–61.

////////////////////////////////////

## EFFECT OF THE QUALITY OF LABORATORY RATS ON THE DYNAMICS OF PARAMETERS IN THE DEVELOPMENT OF VASORENAL HYPERTENSION IN THE “2 KIDNEYS, 1 CLAMP” MODEL

Pliss M. G.<sup>1,2</sup>, Kuzmenko N. V.<sup>1,2</sup>, Knyazeva A. A.<sup>1</sup>, Mishanin A. I.<sup>1</sup>, Tsyrlin V. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia  
<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**  
 Kuzmenko Natalia V.  
 Almazov National Medical Research Centre  
 Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,  
 Russia, 194156  
 E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Received 25 September 2018; accepted 27 November 2018.



### Abstract

The aim of this study was to investigate the effects of the quality of laboratory rats on the dynamics of vasorenal hypertension in model “2 kidneys, 1 clamp”. Experiments were conducted on rats strain Wistar - conventional and SPF status. The dynamics of systolic blood pressure (SBP), beat-to-beat interval (RR) and components of the spectrum of heart rate variability (HRV) were explored via 1, 2 and 8 weeks after renal artery clipping. It was found, that conventional and SPF animals differ in basic parameters. SPF rats have a SBP below, RR and HRV more, compared to conventional animals. Through 8 weeks after renal artery clipping in rats with SPF status rise SBP was lower, compared to conventional animals. Marked similarities in the dynamics of vasorenal hypertension for both groups of animals: increase sympathetic nervous system activity markers of spectrum HRV in the initial weeks after renal artery clipping, stable vasorenal hypertension did not develop in all clipped rats, and the tendency to decrease the length of RR in the development of stable vasorenal hypertension. In addition, there was a significant reduction in HRV through 8 weeks following renal artery clipping in SPF rats. As a result, although vasorenal hypertension developed better in the group of conventional rats, the dynamics of variability of RR was more pronounced in animals with SPF status, besides, fewer animals with SPF status were required to detect changes in the components of the HRV spectrum than conventional animals.

**Key words:** conventional animals, SPF status, vasorenal hypertension, heart rate variability.

*For citation: Pliss MG, Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Mishanin AI, Tsyrlin VA. Effect of the quality of laboratory rats on the dynamics of parameters in the development of vasorenal hypertension in the “2 kidneys, 1 clamp” model. Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2018; 5 (5): 53–61.*

**Список сокращений:** АД — артериальное давление, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ВЧ — высокие частоты, МСИ — межсистольный интервал, НЧ — низкие частоты, САД — систолическое артериальное давление, SPF –specific-pathogen-free (животные, свободные от определенных патогенов).

### Введение

Получение корректных и воспроизводимых результатов в медико-биологическом эксперименте тесно связано с соблюдением стандартности объекта и всех этапов исследования. Основным объектом экспериментальной работы являются лабораторные

животные. На лабораторных животных оказывают влияние многочисленные эндогенные и экзогенные факторы: собственная микрофлора, сбалансированность кормов, микроклимат в помещении. Лабораторных животных можно условно разделить на две большие группы: конвенциональные животные, содержащиеся в открытой системе, и животные со статусом свободных от определенных патогенов (SPF), содержащиеся в строгой барьерной системе. Основным критерием стандартизации лабораторных животных является исключение возможности возникновения у животных инфекционной и инвазивной патологии, вызванной патогенными и ус-

ловно-патогенными микроорганизмами. Считается, что использование животных низкого качества (конвенциональных) может привести к необходимости увеличения объема выборки или даже нивелировать результаты эксперимента [1].

Моделирование артериальной гипертензии широко используется в медико-биологическом эксперименте для исследования патогенеза и разработки новых схем лечения данного заболевания. Одной из основных классических моделей является модель вазоренальной Goldblatt гипертензии в модификациях «2 почки, 1 зажим» и «1 почка, 1 зажим» [2]. Во многих экспериментах по изучению вазоренальной гипертензии показано, что если в модели «1 почка, 1 зажим» изменение параметров гемодинамики происходит однонаправленно, то в модели «2 почки, 1 зажим» результаты экспериментов очень противоречивы [3, 4, 5]. Это связано с тем, что в ответ на одностороннюю ишемию почечной артерии активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, которая, с одной стороны, вызывает подъем артериального давления (АД), а с другой стороны, стимулирует секрецию предсердного натрийуретического пептида, обладающего гипотензивным действием [6]. Поэтому при стенозировании почечной артерии гипертензия развивается не у всех животных, а приблизительно в 35 % случаев [7]. Этот факт следует учитывать при расчете объема выборок контрольной и опытной группы для исследования вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим».

Известно, что развитие вазоренальной гипертензии сопровождается не только подъемом уровня артериального давления, но также угнетением барорецепторного рефлекса и изменением активностей отделов вегетативной нервной системы [5, 6, 8, 9]. В соответствии с рекомендациями American Heart Association (1996 г.) при анализе состояния вегетативной нервной системы используются математические методы анализа спектра variability сердечного ритма (ВСР), позволяющие косвенно оценить симпато-вагусный баланс [10]. При данном методе анализа низкие частоты спектра (НЧ) связывают с симпатической активностью, а высокие частоты (ВЧ) — с парасимпатической. Известно, что на ВСР оказывают действие многочисленные эндогенные и экзогенные факторы [11], и это затрудняет выявление закономерностей при исследовании динамики компонентов спектра ВСР. Цель настоящего исследования сравнить изменения параметров гемодинамики и компонентов спектра ВСР при развитии вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» у конвенциональных и SPF крыс стока Wistar. Выявить общие стойкие закономерности.

## Материалы и методы

Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом центра, и было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010, № 16-3 от 17.02.16).

Для сравнения динамики вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим» у конвенциональных и у SPF крыс были отобраны результаты двух экспериментальных работ, которые существенно не отличались по объему выборок и в которых клипирование почечной артерии происходило весной, так как ранее нами было показано, что сезон оказывает влияние на частоту развития вазоренальной гипертензии [7]. В экспериментах было использовано 20 конвенциональных животных (12 в опытной и 8 в контрольной группе) и 15 аутбредных крыс с SPF статусом (10 в опытной и 5 в контрольной группе). Все крысы были самцами стока Wistar массой 250–300 г.

Конвенциональные крысы разводились в виварии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, крысы с SPF статусом были получены из питомника лабораторных животных «Пушино». Эксперименты были поставлены на модели вазоренальной гипертензии в модификации «2 почки, 1 зажим». Животным из опытных групп проводилась операция по установке зажима на левую почечную артерию, правая почка оставалась интактной. Крысы из контрольных групп подвергались процедуре ложнооперативного вмешательства. В динамике развития вазоренальной гипертензии исследовались изменения САД (систолического артериального давления), МСИ (межсистолического интервала) и компонентов спектра ВСР. Осуществлялась регистрация исходных параметров и затем через 1, 2 и 8 недель после стенозирования почечной артерии.

Конвенциональные животные размещались в конвенциональном виварии. В комнате содержания животных поддерживались световой режим — с 8.45 до 20.45 день, с 20.45 до 8.45 ночь (искусственное освещение) — и постоянная температура около 20°C. Комната содержания животных искусственно вентилировалась, а также каждый день в течение 2 часов проводилось проветривание помещения. Конвенциональные крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде. Для кормления животных использовался гранулированный комбинированный корм для лабораторных грызунов, а также овощи, фрукты, хлебобулочные изделия, каши, пища животного происхождения и водопроводная вода (неочищенная).

SPF крысы размещались в «чистой» зоне виварии в вентилируемых клетках. В комнате содержания животных поддерживалась температура 20–24°C, световой режим: с 8.45 по 20.45 — день,

с 20.45 по 8.45 — ночь (искусственное освещение). Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде. Для кормления животных использовался гранулированный комбинированный полнорационный корм для лабораторных грызунов (из расчета 30 г на одно животное в сутки) и очищенная путем осмоса водопроводная вода.

Операция по клипированию левой почечной артерии (установка зажима калибром 0,30 мм на левую почечную артерию) проводилась по стандартной методике [12]. Доступ к левой почке осуществлялся через разрез, произведенный на спине наркотизированной крысы (наркоз масочный, изофлуран) левее и параллельно позвоночнику вниз от начала реберной дуги. Почка и ее сосудистый пучок аккуратно освобождались от прилегающих тканей, выделялась почечная артерия и на нее накладывался зажим. Ложнооперативное вмешательство осуществлялось по аналогичной методике, но без наложения зажима на почечную артерию. Конвенциональным животным операции проводили в стандартной операционной с использованием антибактериальных препаратов (бицилин-5 ОАО «Синтез»). Крыс с SPF статусом оперировали в «чистой» операционной без использования антибиотиков.

Неинвазивная регистрация параметров гемодинамики проводилась на бодрствующих крысах, зафиксированных в рестрейнере, с использованием компьютерной программы Chart (Австралия) на NIBP системе неинвазивного измерения кровяного давления (ADInstruments Pty Ltd.), включающей ML125 NIBP контроллер, MLT125R датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Частота опроса — 100 Гц, FFT — 1024. Данная система по-

зволяет регистрировать САД на хвостовой артерии крысы, а также рассчитывать МСИ и проводить спектральный анализ variability ритма.

Для оценки динамики изменений в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с помощью программы Chart анализировалась ВСР. Для анализа брались участки записи пульсаций продолжительностью 40 с. С помощью математических методов, принятых Европейским Обществом Кардиологии и Североамериканским Обществом Электростимуляции и Электрофизиологии (American Heart Association, 1996) [10], проводился расчет в  $ms^2/Гц$  низкочастотной части спектра (НЧ: 0,15–0,8 Гц), используемой как маркер симпатической модуляции, и высокочастотной части спектра (ВЧ: 0,8–2,5 Гц), характеризующей вагусную активность. По соотношению НЧ/ВЧ делался вывод о симпато-вагусном балансе в регуляции работы сердца.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 6.0 и Excel 2010. Поскольку исследуемые группы включали небольшое количество животных, были использованы методы непараметрической статистики. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Статистически значимыми считались различия данных при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Анализ исходных параметров показал, что SPF и конвенциональные крысы линии Wistar отличались по уровню САД, длине МСИ и величине компонентов variability сердечного ритма. Так

**Таблица 1. Исходные параметры гемодинамики у крыс стока Wistar конвенциональных и с SPF статусом**

Параметры	Крысы стока Wistar	
	Конвенциональные	SPF
САД, мм рт. ст.	127,8 (115,7; 131,7)	107,3 (107,3; 119,4) *
МСИ, мс	145,8 (139,7; 153,7)	182,1 (177,0; 184,2) **
НЧ, $ms^2/Гц$	16,7 (9,6; 31,1)	31,6 (30,7; 32,3)
ВЧ, $ms^2/Гц$	90,7 (81,4; 106,3)	134,3 (122,9; 144,4) **
НЧ+ВЧ, $ms^2/Гц$	109,0 (88,8; 125,7)	166,6 (163,4; 176,0) **
НЧ/ВЧ	0,20 (0,12; 0,28)	0,22 (0,19; 0,24)

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  — значимость различий SPF крыс относительно конвенциональных крыс, САД — систолическое артериальное давление, МСИ — межсистольный интервал, НЧ — низкочастотный компонент variability ритма, ВЧ — высокочастотный компонент variability ритма, n — количество животных в группе.

**Таблица 2. Параметры гемодинамики у крыс стока Wistar конвенциональных и с SPF статусом через 1 неделю после клипирования почечной артерии**

Параметры	Конвенциональные крысы		SPF крысы	
	Контроль (n=8)	Опыт (n=12)	Контроль (n=5)	Опыт (n=10)
САД, мм рт. ст.	136,3 (132,9; 138,7)	130,7 (123,6; 136,8)	105,0 (103,5; 109,0)	116,4 (110,3; 124,2)
МСИ, мс	140,8 (134,1; 152,7)	154,4 (148,8; 158,8)	173,2 (163,6; 182,7)	177,5 (176,3; 185,9)
НЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	12,0 (10,3; 15,5)	29,2 (11,7; 54,6)	16,5 (15,8; 24,1)	38,1 * (20,9; 47,7)
ВЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	81,6 (72,7; 96,0)	102,9 (87,6; 133,1)	110,5 (104,2; 111,7)	112,9 (102,9; 142,7)
НЧ+ВЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	93,3 (86,4; 115,1)	125,6 (87,2; 150,9)	127,0 (126,8; 128,3)	148,4 (119,4; 156,9)
НЧ/ВЧ	0,17 (0,12; 0,18)	0,23 (0,15; 0,33)	0,15 (0,15; 0,23)	0,33 * (0,23; 0,41)

\* $p < 0,05$  — значимость различий относительно контроля. САД — систолическое артериальное давление, МСИ — межсистольный интервал, НЧ — низкочастотный компонент вариабельности МСИ, ВЧ - высокочастотный компонент вариабельности МСИ, n — количество животных в группе.

у SPF крыс САД было ниже, длина МСИ короче, а плотность ВЧ и НЧ+ВЧ компонентов спектра ВСР больше по сравнению с конвенциональными животными (табл. 1).

Сроки восстановления после оперативного вмешательства конвенциональных и SPF крыс не отличались, ни одно животное не погибло от послеоперационных осложнений.

Через 1 неделю после клипирования почечной артерии (табл. 2) у SPF крыс отмечалось достоверное увеличение НЧ ( $p = 0,049$ ) и НЧ/ВЧ ( $p = 0,019$ ) компонентов ВСР по сравнению с ложнооперированными животными. В группе конвенциональных животных была зарегистрирована лишь тенденция увеличения НЧ ( $p = 0,075$ ) и НЧ/ВЧ ( $p = 0,129$ ) по сравнению с крысами из контрольной группы. По характеру изменений остальных исследуемых параметров через 1 неделю после стенозирования почечной артерии существенных отличий между конвенциональными и SPF крысами не было.

Через 2 недели после наложения зажима на почечную артерию (табл. 3) у SPF крыс не было существенных изменений исследуемых параметров по сравнению с животными из контрольной группы. У конвенциональных животных в этот период отмечались увеличение МСИ, а также тенденция увеличения НЧ ( $p = 0,091$ ), ВЧ ( $p = 0,075$ ) и НЧ/

ВЧ ( $p = 0,110$ ) компонентов спектра ВСР по сравнению с крысами из контрольной группы.

Через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию (табл. 4) вазоренальная гипертензия развивалась у 4 из 10 крыс (у 40 % животных) со статусом SPF. Подъем САД у них составил в среднем 25 мм рт. ст. относительно крыс из контрольной группы. В группе конвенциональных крыс через 8 недель после клипирования почечной артерии гипертензия развивалась у 6 из 12 крыс (у 50 % животных). Подъем САД в среднем составил 45 мм рт. ст. относительно контрольных животных. У крыс с развившейся гипертензией, независимо от их микробиологического статуса, не было существенных изменений в длине МСИ по сравнению с животными из контрольных групп, а наблюдалась лишь тенденция к учащению сердечного ритма. У гипертензивных SPF крыс наблюдалось существенное уменьшение общей мощности спектра ВСР по сравнению с ложнооперированными животными ( $p = 0,032$ ) и клипированными крысами без гипертензии ( $p = 0,033$ ); а также уменьшение плотности НЧ компонента спектра ВСР по сравнению с клипированными крысами без гипертензии ( $p = 0,031$ ). У конвенциональных крыс с вазоренальной гипертензией не было существенных отличий по компонентам спектра ВСР от животных

**Таблица 3. Параметры гемодинамики у крыс стока Wistar конвенциональных и с SPF статусом через 2 недели после клипирования почечной артерии**

Параметры	Конвенциональные крысы		SPF крысы	
	Контроль (n=8)	Опыт (n=12)	Контроль (n=5)	Опыт (n=10)
САД, мм рт. ст.	127,4 (119,2; 132,7)	138,6 (128,5; 142,3)	115,9 (111,2; 117,9)	115,3 (106,8; 119,2)
МСИ, мс	147,2 (140,3; 154,0)	162,1 * (151,0; 165,3)	185,9 (182,5; 186,7)	176,5 (162,1; 192,7)
НЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	13,9 (11,5; 16,8)	35,2 (13,2; 42,4)	35,0 (32,6; 42,4)	47,9 (25,1; 73,6)
ВЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	78,9 (75,1; 99,9)	108,5 (96,3; 120,0)	136,9 (136,4; 166,7)	128,9 (117,3; 215,1)
НЧ+ВЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	92,1 (87,5; 119,2)	121,4 (97,4; 159,5)	178,8 (169,5; 222,7)	160,8 (148,5; 285,0)
НЧ/ВЧ	0,17 (0,14; 0,20)	0,28 (0,16; 0,39)	0,24 (0,19; 0,31)	0,30 (0,22; 0,37)

\*p < 0,05 — значимость различий относительно контроля. САД — систолическое артериальное давление, МСИ — межсистольный интервал, НЧ — низкочастотный компонент variability МСИ, ВЧ — высокочастотный компонент variability МСИ, n — количество животных в группе.

из контрольной группы и от клипированных крыс без гипертензии.

### Обсуждение

Известно, что развитие вазоренальной гипертензии сопровождается существенным ростом артериального давления, а также угнетение барорецепторного рефлекса [8, 9]. Кроме того, в исследованиях артериальных гипертензий различного генеза показано уменьшение ВСР [3, 13]. В опытах Oliveira-Sales E. B., et al. (2014), проведенных на крысах-самцах стока Wistar, с использованием модели «2 почки, 1 зажим» и телеметрического метода регистрации параметров через 6 недель после стенозирования почечной артерии были зафиксированы: существенный устойчивый подъем АД, учащение сердечного ритма, угнетение барорецепторного рефлекса, изменения ВЧ компонента спектра ВСР.

В нашей работе через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию вазоренальная гипертензия развивалась у 4 из 10 крыс с SPF статусом и у 6 из 12 конвенциональных крыс. У конвенциональных крыс уровень подъема САД был больше, чем в группе SPF животных. Возможно, это объясняется тем, что у крыс с SPF статусом по сравнению с конвенциональными животными исходный уровень САД был ниже, а длина МСИ и общая мощность

спектра ВСР больше. Известно, что большая ВСР это признак эффективности вегетативных механизмов и хорошей адаптации сердечно-сосудистой системы к возмущающим влияниям, наоборот, маленькая ВСР — признак нарушения вегетативных механизмов [14]. Так, например, снижение ВСР при повреждении барорецепторного рефлекса [15] способствует развитию солечувствительной и вазоренальной гипертензии [4, 16]. Однако проведенные нами ранее исследования на большой выборке конвенциональных крыс не выявили зависимости развития унилатеральной вазоренальной гипертензии от исходной величины САД, МСИ и компонентов спектра ВСР [17]. С другой стороны, меньший подъем САД у SPF крыс может быть связан с более сбалансированным питанием в этой группе животных. Кроме того, Xiao Y. H., et al. (2004) показали, что конвенциональные и SPF крысы различаются по биохимическим показателям крови [18].

В данной работе вазоренальная гипертензия у всех животных, независимо от микробиологического статуса, не сопровождалась существенным укорочением МСИ, наблюдалась лишь тенденция уменьшения длины МСИ. Увеличение объема выборки позволили установить учащение сердечного ритма при развитии вазоренальной гипертензии как у животных с SPF статусом (18 крыс) [19], так и у конвенциональных

Таблица 4. Параметры гемодинамики у крыс стока Wistar конвенциональных и с SPF статусом через 8 недель после клипирования почечной артерии

Параметры	Конвенциональные крысы			SPF крысы		
	Контроль (n=8)	С гипертензией (n=6)	Без гипертензии (n=6)	Контроль (n=5)	С гипертензией (n=4)	Без гипертензии (n=6)
САД, мм рт. ст.	131,8 (126,8; 134,2)	177,0** ## (152,5; 195,0)	134,8 (132,1; 138,3)	124,8 (124,6; 124,8)	150,5** ## (146,9; 152,3)	116,1 (110,7; 122,6)
МСИ, Mc	167,4 (162,6; 174,8)	154,0 (149,5; 162,3)	165,6 (159,3; 167,0)	177,3 (167,8; 177,8)	155,9 (148,6; 166,0)	171,9 (167,3; 175,4)
НЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	25,9 (20,2; 34,8)	45,5 (16,0; 89,3)	50,8 (28,1; 71,3)	50,1 (46,2; 68)	33,6 # (25,6; 39,1)	67,0 (48,3; 94,1)
ВЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	137,5 (119,6; 150,5)	115,4 (85,7; 153,2)	135,2 (119,4; 144,8)	125,5 (123,2; 135,9)	104,1 (95,4; 112,3)	122,5 (115,4; 136,9)
НЧ+ВЧ, мс <sup>2</sup> /Гц	167,1 (139,4; 181,2)	161,0 (101,7; 279,7)	178,0 (167,8; 197,9)	182,1 (169,2; 191,2)	144,1* # (127,9; 150,9)	199,4 (154,0; 236,6)
НЧ/ВЧ	0,23 (0,20; 0,28)	0,36 (0,16; 0,47)	0,39 (0,21; 0,61)	0,35 (0,26; 0,56)	0,30 (0,22; 0,38)	0,48 (0,34; 0,53)

\*p < 0,05, \*\*p < 0,01 — значимость различий относительно контроля. # p < 0,05, ## p < 0,01 — значимость различий гипертензивных крыс и крыс без гипертензии в рамках одной статусной группы. САД — систолическое артериальное давление, МСИ — межсистольный интервал, НЧ — низкочастотный компонент variability МСИ, ВЧ — высокочастотный компонент variability МСИ, n — количество животных в группе.

крыс (39 крыс) [4]. Результаты других авторов, исследующих изменение частоты сердечных сокращений в модели гипертензии «2 почки, 1 зажим» очень противоречивы. Так, например, через 8–10 недель после клипирования почечной артерии Zhi J. M., et al. (2002) на выборке из 15 животного наблюдали существенную тахикардию, а Lee T. M., et al. (2006) на выборке из 10 крыс не зарегистрировали изменений частоты сердечных сокращений.

В экспериментах установлено существенное уменьшение ВСР при эссенциальной гипертензии [13] и при вазоренальной гипертензии «1 почка, 1 зажим» [3]. Уменьшение ВСР при артериальной гипертензии может быть связано с укорочением длины МСИ [22], с угнетением барорецепторного рефлекса [15, 23], а также с ремоделированием миокарда [19]. Проведенный нами через 8 недель после стенозирования почечной артерии анализ спектра ВСР показал, что в группе животных с SPF статусом отмечалось существенное снижение общей мощности спектра ВСР. У конвенциональных крыс не было существенных изменений компонентов ВСР по сравнению с ложнооперированным контролем. Увеличение объема выборки до 54 животных позволило установить угнетение

ВЧ компонента спектра ВСР у конвенциональных крыс при развитии унилатеральной вазоренальной гипертензии [17]. В опытах на крысах с гипертензией «2 почки, 1 зажим» Oliveira-Sales E. B., et al. (2014) с помощью телеметрической регистрации АД и МСИ наблюдали угнетение ВЧ компонента спектра ВСР относительно исходного значения, но не относительно ложнооперированного контроля [8]. В экспериментах Nobre F., et al. (2006), использовавших прямой метод регистрации параметров (с помощью артериального катетера), не было показано изменений ВСР при унилатеральной вазоренальной гипертензии [24].

Есть мнение, что в развитии вазоренальной гипертензии большую роль играет симпатическая нервная система [2, 5, 6, 25]. В опытах на крысах в модели «2 почки, 1 зажим» блокада симпатических ганглиев хлоризондамином препятствовала развитию гипертензии при наложении зажима на почечную артерию [26]. Ранее нами было обнаружено усиление электрической активности, регистрируемой на шейном симпатическом стволе, через 2, 6 и 8 недель после клипирования почечной артерии [25]. В настоящем исследовании через 1 неделю после стенозирования почечной артерии при анализе ВСР

мы наблюдали у крыс стока Wistar с SPF статусом существенное увеличение НЧ и НЧ/ВЧ компонентов по сравнению с животными из контрольной группы. У конвенциональных крыс в первые две недели после клипирования отмечалась лишь тенденция увеличения симпатических маркеров спектра ВСР. Однако исследования, проведенные на большем объеме выборки конвенциональных крыс (39 животных), также позволили установить увеличение НЧ и НЧ/ВЧ компонентов спектра ВСР при ишемии почечной артерии [4]. Данный эффект клипирования почечной артерии на маркеры симпатической активности спектра ВСР у SPF животных наблюдался только через 1 неделю после стенозирования почечной артерии, а у конвенциональных крыс — через 1 и через 2 недели после наложения зажима. Интересно отметить, что Oliveira-Sales E. B., et al. (2014) не зафиксировали изменений НЧ компонента спектра ВСР при телеметрическом наблюдении за динамикой гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим», возможно, из-за использования ими маленькой выборки животных (по 6 крыс в контрольной и опытной группах). Также нельзя исключить, что в нашем случае условия проведения эксперимента (бодрствующая крыса зафиксирована в рестрейнере при измерении АД) могли помочь проявиться изменениям ВСР.

В итоге, хотя вазоренальная гипертензия развивалась лучше в группе конвенциональных крыс, динамика вариабельности МСИ была более четко выражена у животных с SPF статусом, к тому же для выявления изменений компонентов спектра ВСР требовалось меньшее количество животных с SPF статусом, чем конвенциональных.

### Заключение

1. Нами было установлено, что животные с SPF статусом отличаются от конвенциональных животных по исходным параметрам гемодинамики и компонентам спектра ВСР.

2. Отмечены общие моменты в динамике вазоренальной гипертензии двух групп животных: увеличение маркеров активности симпатической нервной системы спектра ВСР в первые недели после клипирования почечной артерии, развитие устойчивой вазоренальной гипертензии не у всех клипированных крыс, а также тенденция уменьшения длины МСИ при развитии устойчивой вазоренальной гипертензии.

3. Устойчивая вазоренальная гипертензия у крыс с SPF статусом сопровождалась уменьшением ВСР, при этом у конвенциональных крыс существенных изменений ВСР не было.

4. Хотя вазоренальная гипертензия развивалась лучше в группе конвенциональных крыс, динамика

вариабельности МСИ была более четко выражена у животных с SPF статусом, к тому же для выявления изменений компонентов спектра ВСР требовалось меньшее количество животных с SPF статусом, чем конвенциональных.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 14-15-00745-П.

### Список литературы / References:

1. Karkishchenko NN. The basics of biomodeling. Moscow: Interacademic publishing house VPK, 2005. p. 608. In Russian [Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования.. Москва: Межакадемическое издательство ВПК, 2005. с. 608].
2. Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension. *Kidney Int.* 1986;30(3):437–52.
3. Souza HC, Martins-Pinge MC, Dias da Silva VJ et al. Heart rate and arterial pressure variability in the experimental renovascular hypertension model in rats. *Auton Neurosci.* 2008;139(1-2):38-45.
4. Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Possible mechanisms prolonged elevation of blood pressure in the clamping of the renal artery in rats of Wistar line. *Russian journal of physiology.* 2017;103(4):447-458. In Russian [Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Возможные механизмы длительного повышения артериального давления при пережатии почечной артерии у крыс линии Wistar. *Российский физиологический журнал им.И.М.Сеченова.* 2017;103(4):447-458].
5. Cabral AM, Vasquez EC. Time course of cardiac sympathetic and vagal tone changes in renovascular hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 1991; 4(10 Pt 1):815-9.
6. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of renovascular hypertension. *Hypertension.* 1991;17(5):707-19.
7. Kuzmenko NV, Pliss MG, Tsyrlin VA. The relationship between the season of the year and the vasorenal hypertension occurrence. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2017;23(6):561-573. In Russian [Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Связь между временем года и развитием вазоренальной гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2017;23(6):561-573].
8. Oliveira-Sales EB, Toward MA, Campos RR et al. Revealing the role of the autonomic nervous system in the development and maintenance of Goldblatt hypertension in rats. *Auton Neurosci.* 2014;183:23-9.
9. Jones JV, Floras JS. Baroreflex sensitivity changes during the development of Goldblatt two-kidney one-clip hypertension in rats. *Clin Sci (Lond).* 1980;59(5):347-52.
10. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology *Circulation.* 1996;93(5): 1043-65.
11. Fatissou J, Oswald V, Lalonde F. Influence diagram of physiological and environmental factors affecting heart



- rate variability: an extended literature overview. *Heart Int.* 2016;11(1):e32-e40.
12. Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK. Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. *J Clin Invest.* 1987;80(2):443-457.
13. Friberg P, Karlsson B, Nordlander M. Autonomic control of the diurnal variation in arterial blood pressure and heart rate in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *J Hypertens.* 1989;7(10):799-807.
14. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-17.
15. Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P et al. Role of sinoaortic afferents in modulating BP and pulse-interval spectral characteristics in unanesthetized cats. *Am J Physiol.* 1991;261(6 Pt 2):H1811-8.
16. Weinstock M, Gorodetsky E, Kalman R. Renal denervation prevents sodium retention and hypertension in salt-sensitive rabbits with genetic baroreflex impairment. *Clin Sci (Lond).* 1996;90(4):287-93.
17. Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Predictors and markers of development of experimental vasorenal hypertension in the model "2 kidneys, 1 clamp". *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2018;24(4):416-426. In Russian [Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Предикторы и маркеры развития экспериментальной вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». *Артериальная гипертензия.* 2018;24(4):416-426].
18. Xiao YH, Zhan CL, Li JJ et al. Comparison of serum biochemistry between specific pathogen-free and conventional aged Wistar rats. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2004;24(7):733-5.
19. Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Golovkin AS et al. To the analysis of a possible mechanisms of unilateral vasorenal hypertension development. *Russian journal of physiology.* 2017;103(12):1377-1394. In Russian [Кузьменко Н.В., Князева А.А., Головкин А.С. и др. К анализу возможных механизмов развития унилатеральной вазоренальной гипертензии. *Российский физиологический журнал им.И.М.Сеченова.* 2017;103(12):1377-1394].
20. Zhi JM, Zhao LY, Jiao XY et al. Changes in autoantibody against cardiovascular AT1-receptor during development of renovascular hypertension in rats. *Sheng Li Xue Bao.* 2002;54(4):317-20.
21. Lee TM, Lin MS, Tsai CH et al. Effect of pravastatin on left ventricular mass in the two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(6):H2705-13.
22. Monfredi O, Lyashkov AE, Johnsen AB et al. Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension.* 2014;64(6):1334-43.
23. Rodrigues FL, de Oliveira M, Salgado HC et al. Effect of baroreceptor denervation on the autonomic control of arterial pressure in conscious mice. *Exp Physiol.* 2011;96(9):853-62.
24. Nobre F, da Silva CA, Coelho EB et al. Antihypertensive agents have different ability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. *Am J Hypertens.* 2006;19(10):1079-83.
25. Kuzmenko NV, Shcherbin YI, Pliss MG et al. Changes of the sympathetic activity in the heart and vessels in the development of experimental vasorenal hypertension (2 kidneys -1 clip). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2014;20(6):513-521. In Russian [Кузьменко Н.В., Щербин Ю.И., Плисс М.Г. и др. Характер изменения симпатической активности к сердцу и сосудам при развитии экспериментальной вазоренальной гипертензии (2 почки — 1 зажим). *Артериальная гипертензия.* 2014;20(6):513-521].
26. Nakada T, Kubota Y, Suzuki H et al. Suppression of sympathetic nervous system attenuates the development of two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension. *J Urol.* 1996;156(4):1480-4.

#### Информация об авторах:

Плисс Михаил Гениевич, к.м.н., заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НФМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Кузьменко Наталия Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Князева Анастасия Алексеевна, лаборант-исследователь Института Молекулярной Биологии и Генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мишанин Александр Игоревич, младший научный сотрудник Института Молекулярной Биологии и Генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Author information:

Pliss Mikhail G., PhD, Head of the Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre; Head of laboratory of Biophysics of circulation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health;

Kuzmenko Natalia V., PhD, senior researcher, Department of experimental physiology and pharmacology, Almazov National Medical Research Centre; senior researcher of laboratory of Biophysics of circulation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health;

Knyazeva Anastasia A., research assistant, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Mishanin Alexander I., junior researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Tsyrlin Vitaly A., MD, PhD, chief researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre.