

Бондаренко Л.А., Мищенко Т.В.

Динамика изменений суточного ритма артериального давления при гипопинеализме

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», 61002, Харьков, ул. Артема, 10

В статье приводятся оригинальные данные относительно характера изменений артериального давления (АД) у кроликов с гипопинеализмом, индуцированным длительным круглосуточным освещением. У подопытных животных регистрируется нивелирование суточного ритма АД прежде всего за счет повышения этого показателя в темное время суток (ночь, вечер), а также формирование артериальной гипертензии по типу «non-dipper».

Ключевые слова: артериальное давление; артериальная гипертензия; суточные ритмы

Bondarenko L.A., Mishchenko T.V.

Dynamics of daily rhythm changes of arterial blood pressure in hypopinealism

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», 61002, Ukraine, Kharkov

The article presents the original data on the character of the changes in arterial blood pressure (ABP) in rabbit with hypopinealism induced by long 24-hour lighting. In experimental animals registered leveling the daily rhythm of ABP primarily because of increase this value in dark time (night, evening) and formation of arterial hypertension by «non-dipper».

Key words: arterial blood pressure; arterial hypertension; daily rhythms

Гипопинеализм представляет собой нейроэндокринное заболевание, характеризующееся снижением биосинтеза всех биологически активных веществ. Он бывает возрастной, который регистрируется у лиц пожилого возраста либо у животных на нисходящем этапе онтогенеза, а также приобретенный, возникающий, как правило, в результате сильно и/или длительно действующего стресса [1]. Истинным гормоном пинеальной железы считается мелатонин, обладающий множеством физиологических и фармакологических эффектов [2], среди которых важное место занимает его антигипертензивное действие [3, 4].

В наших предыдущих исследованиях, проведенных на молодых половозрелых кроликах — самцах с гипопинеализмом, индуцированным круглосуточным освещением [5, 6], при однократном измерении артериального давления (АД) в дневное время было установлено развитие артериальной гипертензии (АГ) в отдаленные (4—5 мес.) сроки после начала световой экспозиции [7]. Определение суточных изменений АД имеет важное значение, поскольку от-

крывает дополнительные диагностические возможности, позволяет точнее верифицировать начальные отклонения в течение суток, особенно в процессе развития гипертонической болезни.

На основе проведенного суточного мониторинга АД у практически здоровых и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) была разработана классификация, согласно которой всех пациентов в зависимости от характера изменений АД разделили на 4 группы: «dippers» (норма), «non-dippers» (нивелирование ритма), «inverted-dippers» (инверсия ритма) и «extreme-dippers» (чрезмерное снижение АД ночью).

Показано, что тип «non-dippers» развивается преимущественно у лиц, которые ведут ночной способ жизни. У особ этой группы со временем развивается гипертоническая болезнь, а также выявляется высокий риск появления и дальнейшего прогрессирования хронической почечной недостаточности [8]. Вместе с тем, мы не встречали экспериментальных моделей АГ согласно данной классификации, что важно при проведении доклинических испытаний лекарственных средств с антигипертензивным действием.

Цель исследования — установление динамики суточных изменений АД в процессе длительного круглосуточного освещения, а также выявление типа АГ при гипопинеализме.

Для корреспонденции: Мищенко Татьяна Владимировна, аспирант лаб. хроноэндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», e-mail: Mishchenko2707@ukr.net

Методика

Исследование выполнено на 12 молодых половозрелых кроликах, которых содержали в стандартных условиях вивария. После установления показателей АД в исходном состоянии (в условиях естественной смены дня и ночи) животных поместили в условия круглосуточного освещения с целью моделирования экспериментального гипопинеализма: днем использовали естественный солнечный свет, а ночью — электрический. Интенсивность освещения в клетках была небольшой и составляла 30—40 люкс. Продолжительность эксперимента — 10 мес. Измерение артериального давления производили на центральной артерии уха по методу [9] в нашей модификации [10] ежемесячно, 4 раза в сутки: утром, днем, вечером и ночью. Использование модифицированного нами аппарата позволяет производить измерение АД не только в светлое время суток при естественном солнечном свете, но и в темное — при красном свете, который (в отличие от электрического белого) практически не оказывает угнетающего влияния на мелатонинообразующую функцию пинеальной железы, сохраняя таким образом формирование ночного пика мелатонина и поступление его в систему кровообращения. Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета программ Biostat 4.03 с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Особенности суточных изменений кровяного давления у подопытных животных в ходе эксперимента представлены в таблице, из которой следует, что для интактных кроликов характерно наличие суточного ритма АД с максимумом в светлое время суток и минимумом в темное аналогично тому, как это установлено для здоровых людей репродуктивного возраста [11—13].

Как следует из таблицы, в течение 1-го месяца после начала эксперимента АД статистически не отличалось от нормы; в этот срок наблюдения сохранялся и суточный его ритм. Через 2 мес. после начала световой экспозиции абсолютные значения АД утром, днем и вечером хотя немного и превышали исходные показатели, но укладывались в коридор индивидуальных колебаний, характерных для контрольных животных. Вместе с тем, при измерении АД ночью уже через 2 мес. после начала эксперимента зафиксировано увеличение этого показателя ($P_{I-III} < 0,05$), который составлял 109% по отношению к АД в исходном состоянии, условно принятому за 100%. Через 3 мес. после начала круглосуточного освещения у подопытных кроликов показатели АД в светлое время суток (утро, день) еще статистически не отличались от исходных значений, но в темное (вечер, ночь) — уже

значительно их превышали ($P_{I-IV} < 0,05$ вечером и $P_{I-IV} < 0,001$ ночью), составляя 110,7% и 122,6% соответственно. Содержание подопытных кроликов в условиях круглосуточного освещения в течение 4 мес. приводило к еще более выраженному увеличению АД вечером ($P_{I-V} < 0,05$), которое составляло 118,2% по отношению к контролю при сохранении повышенного АД ночью ($P_{I-V} < 0,001$; 122,8%). В этот срок наблюдения обращает на себя внимание увеличение АД уже и в утренние часы ($P_{I-V} < 0,05$), которое составило 107,5% относительно исходного состояния. Увеличение срока наблюдения до 6 мес. кардинально не изменило картину суточного ритма АД по сравнению с предыдущим сроком, поскольку показатели АД утром, вечером и ночью были повышены ($P_{I-VI} < 0,05$; $P_{I-VI} < 0,001$ и $P_{I-VI} < 0,001$), составляя соответственно 107,7%; 114,0% и 127,8%. Даже спустя полгода после начала светового воздействия показатели АД днем у подопытных животных еще статистически не отличались от нормы, хотя по абсолютным значениям и были на 5,9% выше, чем в исходном состоянии. Лишь через 8 мес. после начала эксперимента показатель АД днем статистически стал выявлять тенденцию к увеличению ($0,05 < P_{I-VII} < 0,1$) на фоне слишком высокого АД вечером и ночью ($P_{I-VII} < 0,001$ в обоих случаях). В этот срок наблюдения АД составляло 108,4% днем, 123,6% вечером и 129,9% ночью относительно показателей в исходном состоянии. Через 9 мес. у кроликов с гипопинеализмом АД было повышено в любое время суток, составляя 109,5% утром, 112% днем, 130,3% вечером и 129,3% ночью. И, наконец, через 10 мес. после начала моделирования гипопинеализма у подопытных животных артериальную гипертензию верифицировали уже независимо от времени суток. В этот срок наблюдения мы регистрировали наивысшие показатели АД (117,2% утром, 116,4% днем, 129,9% вечером и 140,3% ночью). Такое стабильно высокое АД в течение суток не всегда было совместимо с жизнью, поскольку через 10 мес. после начала эксперимента начался массовый падеж подопытных животных, причиной которого были множественные кровоизлияния во внутренние органы. Поэтому одной из причин летального исхода при длительном нелеченном гипопинеализме можно считать артериальную гипертензию и связанные с ней сосудистые кризы.

Анализируя данные, приведенные в таблице, следует отметить, что в течение 2 мес. после начала световой экспозиции у подопытных кроликов еще сохраняется суточный ритм АД с максимумом днем и минимумом ночью. Однако уже через 3 мес. мы отмечаем нивелирование суточного ритма АД, которое происходило за счет более выраженного повышения это-

Динамика изменений суточного ритма АД у кроликов с гипопинеализмом, индуцированным круглосуточным освещением

Группа, количество животных	Условия эксперимента	Статистический показатель	Время суток			
			Утро	День	Вечер	Ночь
I (n = 12)	Исходное состояние (естественная смена дня и ночи)	$\bar{x} \pm S_x^-$	51,8 ± 0,8	52,5 ± 2,1	47,8 ± 1,0**	43,4 ± 0,7***
II (n = 12)	Круглосуточное освещение 1 мес.	$\bar{x} \pm S_x^-$ P _{I-II}	50,7 ± 0,9 —	52,2 ± 0,8 —	47,5 ± 0,6** —	44,2 ± 0,6*** —
III (n = 12)	2 мес.	$\bar{x} \pm S_x^-$ P _{I-III}	52,2 ± 0,9 —	54,5 ± 1,1 —	49,7 ± 1,2 —	47,3 ± 1,1** < 0,05
IV (n = 10)	3 мес.	$\bar{x} \pm S_x^-$ P _{I-IV}	51,1 ± 1, —	52,4 ± 0,5 —	52,9 ± 1,3 < 0,05	53,2 ± 1,2 < 0,001
V (n = 12)	4 мес.	$\bar{x} \pm S_x^-$ P _{I-V}	55,7 ± 0,3 < 0,05	54,8 ± 0,7 —	56,5 ± 0,6 < 0,001	53,3 ± 1,6 < 0,001
VI (n = 12)	6 мес.	$\bar{x} \pm S_x^-$ P _{I-VI}	55,8 ± 1,7 < 0,05	55,6 ± 1,1 —	54,5 ± 1,4 < 0,001	55,5 ± 1,7 < 0,001
VII (n = 11)	8 мес.	$\bar{x} \pm S_x^-$ P _{I-VII}	53,1 ± 2,0 —	56,9 ± 1,3 0, 05 < P < 0,1	59,1 ± 1,1** < 0,001	56,4 ± 1,7 < 0,001
VIII (n = 10)	9 мес.	$\bar{x} \pm S_x^-$ P _{I-VIII}	56,7 ± 1,0 < 0,05	58,8 ± 0,3* < 0,001	62,3 ± 1,5** < 0,001	56,0 ± 1,8 < 0,001
IX (n = 10)	10 мес.	$\bar{x} \pm S_x^-$ P _{I-IX}	60,7 ± 1,6 < 0,001	61,1 ± 0,5 < 0,05	62,1 ± 0,6 < 0,001	60,9 ± 0,2 < 0,001

Примечание. * — 0,05 < P < 0,1 относительно показателя утром; ** — P < 0,05 относительно показателя утром; *** — P < 0,001 относительно показателя утром.

го показателя в темное время суток (вечер, ночь) по сравнению со светлым (утро, день). Эти данные указывают на то, что при гипопинеализме, индуцированном длительным круглосуточным освещением, на фоне дефицита мелатонина в организме развивается артериальная гипертензия по типу «non-dippers». Спонтанно такой тип АГ развивается у пожилых и старых людей на фоне возрастного снижения мелатонинобразующей функции пинеальной железы [5, 8].

В настоящее время инвалидизация и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний продолжает занимать печальное 1-е место, причем не только в Украине, но и далеко за ее пределами, несмотря на несомненные успехи по созданию новых лекарственных средств для лечения АГ. Если еще несколько десятилетий тому назад АГ считалась болезнью пожилых, то за последнее время эта патология слишком «помолодела». Опираясь на результаты исследования, приведенные в данной работе, можно констатировать, что немаловажная роль в патогенезе АГ принадлежит систематическому нарушению светового режима. Это не только работа в ночные смены, но и так называемый «ночной отдых» (ночные клубы, казино, дискотеки, TV и др.), уже не говоря о местах заключения, где свет в ночное время не выключается никогда. В процессе формирования АГ при гипопинеализме последовательность событий нам представляется сле-

дующим образом. Свет в ночное время препятствует формированию ночного пика мелатонина в пинеальной железе и соответственно поступлению этого гормона в систему кровообращения, в результате чего все органы не получают информацию о наступившей темноте и продолжают работать в интенсивном «дневном» режиме. Учитывая, что мелатонин путем воздействия на эндотелий сосудов обеспечивает снижение АД и формирует таким образом суточный ритм этого показателя, мы полагаем, что именно дефицит этого гормона лежит в основе патогенеза АГ при гипопинеализме.

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы организма и старение. В кн.: Анисимов В.Н. *Молекулярные и физиологические механизмы старения*. Т. 1. С-Пб.: Наука; 2008: 313-63.
2. Dawson D., van den Heuvel C. Integrating the actions of melatonin on human physiology. *Ann. Med.* 1998; 30(1): 95-102.
3. Cavallo A., Daniels S.R., Dolan X.M., Bean J.A., Khoury J.C. Blood pressure-lowering effect of melatonin in type 1 diabetes. *J. Pineal Res.* 2004; 36 (4): 262-6.
4. Коркушко О.В., Бондаренко О.В., Антонюк-Щеглова І.А. Хронотерапія мелатоніном хворих похилого віку з гіпертонічною хворобою як засіб підвищення ефективності антигіпертензивних препаратів. *Український кардіологічний журнал*. 2008; 2: 85-91.

5. Бондаренко Л.А., Губина-Вакулик Г.И., Сотник Н.Н., Геворкян А.Р. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов. *Проблеми ендокринної патології*. 2005; 4: 38-45.
 6. Губина-Вакулик Г.И., Бондаренко Л.А., Сотник Н.Н. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы. *Успехи геронтологии*. 2007; 1: 92-5.
 7. Бондаренко Л.О., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М., Сотник Н.М., Владимірова Г.М. Нові підходи до вивчення патогенезу артеріальної гіпертензії: роль пинеальної залози. *Проблеми ендокринної патології*. 2004; 3: 75-82.
 8. Бакунц Г. О. *Эндогенные факторы церебрального инсульта*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
 9. Grant R.T., Rothschild P. A device for estimating blood-pressure in the rabbit. *J. Physiology*. 1934; 81: 265-9.
 10. Пат. 83426 UA, МПК А61В 5/022 (2006.01), G01L 7/02 (2006.01). Пристрій для вимірювання артеріального тиску у кролів / Т. В. Міщенко, Л. О. Бондаренко (UA); заявник і патентовласник Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України (UA). - №u201303285; заявл. 18.03.13; опубл. 10.09.13, Бюл. №17. С. 3.
 11. Мищенко Л.А., Свищенко Е.П. Циркадные ритмы нейрогуморальных регуляторных систем, определяющих суточный профиль артериального давления. *Український кардіологічний журнал*. 2002; 1: 79-84.
 12. Millar-Craig M.W., Bishop C.N., Raftery E.B. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet*. 1978; 1(8068): 795-7.
 13. Shurygin D.Ia, Alekseeva N.M., Karlov V.A., Chireikin LV, Iakovlev VA. Changes in the indicators of hormonal activity of the adrenal glands, sympathetic-adrenal system and hemodynamics in healthy persons at different times during the 24-hour period. *Endocrinology*. 1977; 23(3): 50-7.
 14. Коркушко О.В., Бондаренко Л.А., Шатило В.Б., Антонюк-Шеглова И.А., Бондаренко Е.В., Сотник Н.М. и др. Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия (экспериментально-клиническое исследование). *Журнал АМН України*. 2008; 14(2): 373-81.
 15. Бондаренко О.В., Антонюк-Шеглова И.А. Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия. *Практична медицина*. 2008; 14(2): 254-5.
- Поступила 27.03.14

References

1. Anisimov V.N. *Epiphysis, biorhythms of the organism and aging*. In: Anisimov V.N. *Molecular and physiological mechanisms of aging*. Vol. 1. Sankt-Peterburg: Nauka; 2008: 313-63. (in Russian)
2. Dawson D., van den Heuvel C. Integrating the actions of melatonin on human physiology. *Ann. Med.* 1998; 30(1): 95-102.
3. Cavallo A., Daniels S.R., Dolan X.M, Bean J.A., Khoury J.C. Blood pressure-lowering effect of melatonin in type 1 diabetes. *J. Pineal Res.* 2004; 36 (4): 262-6.
4. Korkushko O.V., Bondarenko O.V., Antonjuk-Shheglova I.A. Melatonin chronotherapy in elderly patients with hypertension as a means of increasing the effectiveness of antihypertensive drugs. *Ukrain's'kyj kardiologichnyj zhurnal*. 2008; 2: 85-91. (in Ukrainian)
5. Bondarenko L.A., Gubina-Vakulik G.I., Sotnik N.N., Gevorkyan A.R. Effect of constant light on the circadian rhythm of melatonin and structure of pineal gland in rabbits. *Problemy endokrynnoi' patologii'*. 2005; 4: 38-45. (in Russian)
6. Gubina-Vakulik G.I., Bondarenko L.A., Sotnik N.N. Prolonged day-and-night lighting as a factor in premature aging of the pineal gland. *Uspekhi gerontologii*. 2007; 1: 92-5. (in Russian)
7. Bondarenko L.O., Gal'chins'ka V.Ju., Bondar T.M., Sotnyk N.M., Vladymyrova G.M. New approaches to the study of the pathogenesis of hypertension: role of pineal gland. *Problemy endokrynnoi' patologii'*. 2004; 3: 75-82. (in Ukrainian)
8. Bakunts G.O. *Endogenous factors of cerebral stroke*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
9. Grant R.T., Rothschild P. A device for estimating blood-pressure in the rabbit. *J. Physiology*. 1934; 81: 265-9.
10. Mishchenko T. V., Bondarenko L. O. A device for measuring arterial pressure in rabbits. Patent UA, N 83426; 2013. (in Ukrainian)
11. Mishchenko L.A., Svishchenko E.P. Circadian rhythms neurohumoral regulatory systems that determine the circadian profile of blood pressure. *Ukrain's'kyj kardiologichnyj zhurnal*. 2002; 1: 79-84. (in Russian)
12. Millar-Craig M.W., Bishop C.N., Raftery E.B. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet*. 1978; 1(8068): 795-7.
13. Shurygin D.Ia, Alekseeva N.M., Karlov V.A., Chireikin LV, Iakovlev VA. Changes in the indicators of hormonal activity of the adrenal glands, sympathetic-adrenal system and hemodynamics in healthy persons at different times during the 24-hour period. *Endocrinology*. 1977; 23(3): 50-7.
14. Korkushko O.V., Bondarenko L.A., Shatilo V.B., Antonjuk-Shheglova I.A., Bondarenko E.V., Sotnik N.M. Functional failure of the epiphysis and arterial hypertension (experimental-clinical research). *Zhurnal AMN Ukrainy*. 2008; 14(2): 373-81. (in Russian)
15. Bondarenko O.V., Antonjuk-Shheglova I.A. Functional failure of the epiphysis and arterial hypertension. *Praktychna medycyna*. 2008; 14(2): 254-5. (in Ukrainian)

Received 27.03.14

Сведения об авторах:

Бондаренко Людмила Александровна, д.биол.н., ст. науч. сотр., зав. лаб. хроноэндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», e-mail: chrono@bk.ru