

# ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## БЛОКАДА УСИЛИВАЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ АНГИОТЕНЗИНА-II НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О.Н. Серова<sup>1</sup>, Е.Ю. Калашникова<sup>2</sup>, А.И. Елфимов<sup>2</sup>,  
Л.В. Лагутина<sup>1</sup>, В.И. Торшин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория физиологии мотиваций  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
нормальной физиологии имени П.К. Анохина»  
*ул. Балтийская, 8, Москва, Россия, 125315*

<sup>2</sup>Кафедра нормальной физиологии  
Медицинский институт  
Российский университет дружбы народов  
*ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198*

Сахарный диабет вызывает не только нарушения углеводного обмена, но и расстройство деятельности сердечно-сосудистой системы, в результате которых развивается гипертоническая болезнь. Известно, что в регуляции гемодинамики важную роль играет ренин-ангиотензиновая система, эффекторный пептид которой — ангиотензин-II (А-II) — вызывает гипертензию и усиливает частоту сердечных сокращений (ЧСС). В данной работе изучалось изменение систолического артериального давления (САД) и ЧСС под действием А-II у крыс с экспериментальным аутоиммунным СД1. Аутоиммунный диабет у крыс Wistar создавали инъекциями стрептозотоцина. Через две недели после третьей инъекции у животных измеряли САД и ЧСС. За сутки до начала эксперимента измеряли уровень глюкозы в крови. Результаты исследования показали отсутствие гипертензивных свойств А-II и его усиливающего влияния на ЧСС у крыс с аутоиммунным сахарным диабетом, что указывает на диабетическую гипергликемию как на основной фактор неэффективности действия А-II на гемодинамические показатели. Можно предположить, что при значительном увеличении уровня глюкозы в крови в условиях сформированного аутоиммунного диабета СД1 происходит десенситизация специфических рецепторов к А-II в центральных и периферических структурах, регулирующих САД и ЧСС, т.е. блокада физиологического действия этого пептида.

**Ключевые слова:** ангиотензин-II, аутоиммунный сахарный диабет 1 типа, систолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений.

При сахарном диабете в организме происходят нарушения углеводного обмена, расстройства деятельности сердечно-сосудистой системы, изменения эндотелия сосудов, чувствительности сосудистых рецепторов, развивается гипертоническая болезнь [3]. В системной регуляции гемодинамических показателей и углеводного обмена при формировании и развитии диабета важную роль играет ренин-ангио-

тензиновая система (РАС) [5—7]. Эффекторный пептид РАС ангиотензин-II (А-II) вызывает гипертензию и усиливает частоту сердечных сокращений (ЧСС), однако в условиях экспериментальной гипергликемии действие А-II на гемодинамические показатели значительно ослаблено [4].

Возникла необходимость исследовать влияние А-II на гемодинамические показатели у крыс с высоким уровнем глюкозы в крови, возникшем в результате развившегося сахарного диабета. В настоящее время причинами сахарного диабета 1 типа (СД1) считают аутоиммунные процессы в организме [1; 2]. Целью данной работы стало изучение изменений систолического артериального давления (САД) и ЧСС под действием А-II у крыс с экспериментальным аутоиммунным СД1.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на 20 крысах популяции Wistar с исходной массой тела 250—300 г. У опытных животных ( $n = 12$ ) создавали модель аутоиммунного сахарного диабета: крысам три раза вводили внутривентриально стрептозотоцин («Sigma») с интервалом 7 суток, первая инъекция составила 25 мг/кг, вторая 20 мг/кг, третья — 25 мг/кг массы тела, за сутки до инъекции стрептозотоцина в/б вводили по 1 мл неполного адьюванта Фрейнда [1]. Контрольным животным ( $n = 8$ ) аналогично вводили физиологический раствор и адьювант. Через две недели после третьей инъекции у животных измеряли САД и ЧСС. За сутки до начала эксперимента измеряли уровень глюкозы в крови животных с помощью глюкометра «Ascensia Entrust». САД и ЧСС измеряли непрямой метод с использованием системы NIBP («AD Instrument») у бодрствующих крыс, помещенных в пластиковые пеналы. Крысам вводили в/б А-II («Sigma») в дозе 300 мг/кг, разведенный в физиологическом растворе. В течение 60 минут после инъекции пептида с интервалом 5 минут измеряли САД и ЧСС. Величины САД и ЧСС выражали в % от фоновых значений, зарегистрированных до инъекций препарата. Для приведения данных к одной временной сетке была применена интерполяция величин САД и ЧСС с использованием кубических сплайнов. Статистическую достоверность результатов определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** До начала экспериментов у контрольных крыс уровень глюкозы в крови составил  $5,3 \pm 0,2$  мм/л, у опытных крыс —  $5,5 \pm 0,2$  мм/л. У контрольных животных через две недели после прекращения инъекций физиологического раствора уровень глюкозы не изменился, у опытных крыс через 2 недели после завершающей инъекции стрептозотоцина составил  $21,9 \pm 0,7$  мм/л, что подтверждает формирование у животных СД1.

На основании результатов регистрации гемодинамических показателей после формирования аутоиммунного СД1 не выявлено различий в фоновых значениях САД и ЧСС у контрольных и опытных крыс диабетиков, следовательно, в условиях сформированного экспериментального аутоиммунного СД1 не происходят изменения гемодинамических показателей в течение нескольких недель.

Через 5 минут после инъекции А-II у контрольных животных наблюдали достоверное возрастание САД по сравнению с фоном (на 28% максимально), длившееся 25 минут. У опытных крыс с диабетом после инъекции А-II величины САД достоверно не отличались от фоновых значений в течение периода измерения, недостоверное возрастание САД, вероятно, вызвано условиями эксперимента и неспецифическим действием инъекции (рис. 1).

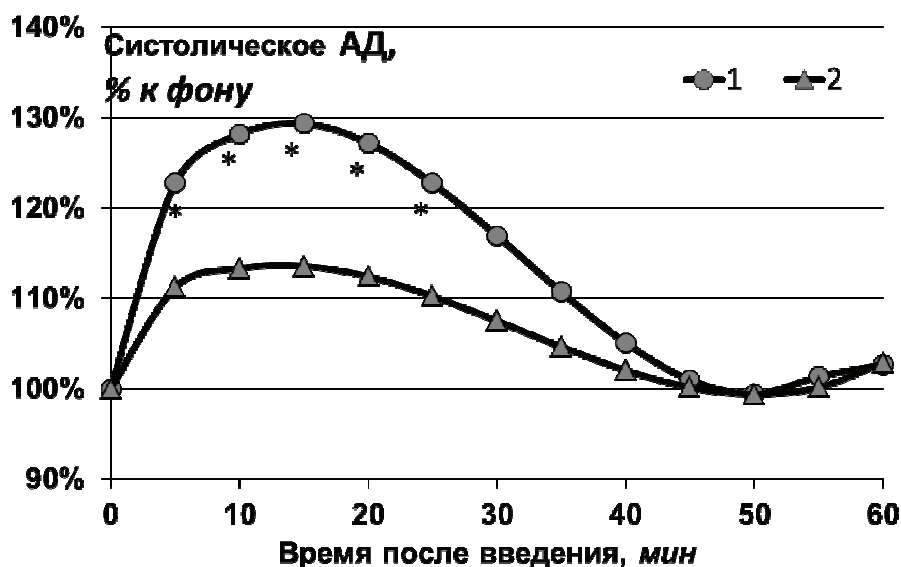


Рис. 1. Блокада усиливающего действия А-II на САД у крыс с аутоиммунным сахарным диабетом:

1 — контрольные животные без диабета, 2 — опытные — с диабетом.

\*  $p < 0,05$  в сравнении с фоном

У контрольных животных величины ЧСС через 5 минут после инъекций А-II возрастали и достигли достоверного отличия от фоновых величин через 15 минут (на 12%), оставаясь на высоком уровне до окончания периода измерения. У опытных крыс значения ЧСС достоверно не изменились в течение всего эксперимента (рис. 2).

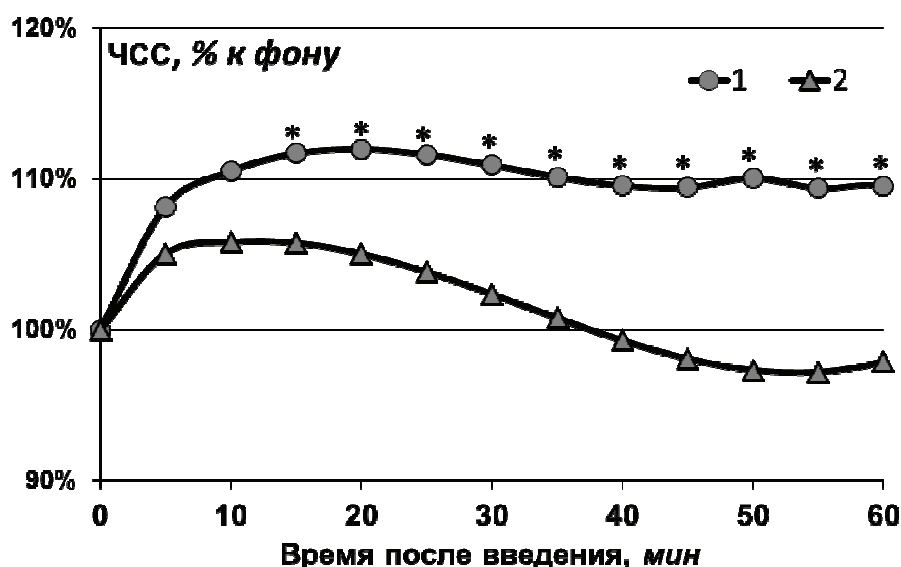


Рис. 2. Блокада усиливающего действия А-II на ЧСС у крыс с аутоиммунным сахарным диабетом.

Обозначения как на рис. 1

Результаты исследования показали отсутствие гипертензивных свойств А-II и его усиливающего влияния на ЧСС у крыс с аутоиммунным сахарным диабетом. В предыдущем исследовании было обнаружено, что у животных с искусственной гипергликемией, вызванной внутривенной инъекцией 40% раствора глюкозы, подъем САД после инъекции был значительно меньшим, чем у контрольных крыс, инъецированных растворителем, а величины ЧСС снижались ниже фонового уровня (Певцова и др., 2012). Данные, полученные в нашей работе, указывают на диабетическую гипергликемию как на основной фактор неэффективности действия А-II на гемодинамические показатели. Можно предположить, что при значительном увеличении уровня глюкозы в крови в условиях сформированного аутоиммунного СД1 происходит десенситизация специфических рецепторов к А-II (АТ1 и АТ2) в центральных и периферических структурах [8], регулирующих САД и ЧСС, и блокада физиологического действия эффекторного пептида. Повышение осмотического давления крови при гипергликемии, усиление поступления жидкости из тканей в кровь может быть одной из причин нарушения метаболизма клеток и такой десенситизации рецепторов. Представленные результаты целесообразно учитывать в клинической практике при лечении гипертензии у больных СД1 на ранних стадиях заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Великий Д.А.* Трансплантация аутологических клеток костного мозга для коррекции патогенетических нарушений при аутоиммунном сахарном диабете 1 типа (экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010.
- [2] *Воронкова М.П.* Противодиабетические свойства гимнемовых кислот: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. Волгоград, 2008.
- [3] Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Геотар-медиа, 2008.
- [4] *Певцова Е.И., Толпыго С.М., Лосева Т.Н., Котов А.В.* Модификация физиологической активности ангиотензина и ангиотензина при экспериментальной гипо- и гипергликемии у крыс // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2012. Т. 153. № 5. С. 621—624.
- [5] *Keen H.L., Brands M.W., Smith M.J., Hall Jr., and J.E.* Maintenance of baseline angiotensin II potentiates insulin hypertension in rats // *Hypertension*. 1998. V. 31. N 2. P. 637—642.
- [6] *Luther J.M., Brown N.J.* Renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis // *Trends Pharmacol. Sci.* 2011. V. 32. N 12. P. 734—739.
- [7] *Olivares-Reyes J.A., Arellano-Plancarte A., Castillo-Fernandez J.R.* Angiotensin II and development of insulin resistance: Implications for diabetes // *Mol. Cell. Endocrinology*. 2009. V. 302. N 2. P. 128—139.
- [8] *Wright J.W., Yamamoto B.J., Harding J.W.* Angiotensin receptor subtype mediated physiology and behaviors and clinical targets // *Progr. Neurobiol.* 2008. V. 84. N. 2. P.157—181.

## THE BLOCKADE OF THE REINFORCING EFFECTS OF ANGIOTENSIN-II ON HEMODYNAMIC PARAMETERS IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

O.N. Serova<sup>1</sup>, E.Yu. Kalashnikova<sup>2</sup>, A.I. Elfimov<sup>2</sup>,  
L.V. Lagutina<sup>1</sup>, V.I. Torshin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of physiology of motivations  
Research institute of normal physiology n.a. P.K. Anokhin  
Baltiyskaya str., 8, Moscow, Russia, 125315

<sup>2</sup>Department of normal physiology  
Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia  
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

Diabetes mellitus (DM) causes not only carbohydrate metabolism, but and disorders of the cardiovascular system, resulting in developing hypertension. It is known that in the regulation of hemodynamics the renin-angiotensin system plays an important role, the effector peptide of which is angiotensin II (A-II) causes hypertension and increases the heart rate (HR). In this work we studied the change in systolic blood pressure (SBP) and HR under the action of A-II in rats with experimental autoimmune type 1 DM. Autoimmune diabetes in Wistar rats was induced by injections of streptozotocin. Two weeks after the third injection, SBP and HR were measured in animals. The day before the start of the experiment the blood glucose level was detected. The results showed the absence of hypertensive properties of A-II and its reinforcing effect on HR in rats with autoimmune diabetes, indicating diabetic hyperglycemia as the main factor in the ineffectiveness of the action of A-II on hemodynamic parameters. It can be assumed that the significant increase of blood glucose level in condition of autoimmune diabetes type 1 DM occurs specific desensitization of receptors to A-II in the central and peripheral structures governing the SPB and HR, i.e., the blockade of the physiological action of this peptide.

**Key words:** angiotensin-II, autoimmune diabetes of 1 type, systolic arterial pressure, heart rate.

### REFERENCES

- [1] *Velikiy D.A.* Transplantation of autologous bone marrow cells for the correction of pathogenic autoimmune disorders in diabetes mellitus type 1 (experimental study): PhD thesis. Med Sci. M., 2010.
- [2] *Voronkova M.P.* Antidiabetic properties of gymnemic acids: Doctorial Thesis .... Biol. Sci. Volgograd, 2008.
- [3] Endocrinology. National guide. Ed. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Moscow: Geotar Media, 2008.
- [4] *Pevtsova E.I., Tolpygo S.M., Loseva T.N., Kotov A.V.* Modification of physiological activity of angiotensin II and angiotensin IV in experimental hypo- and hyperglycemia in rats. *Bull. Exp. biol. and med.* 2012. Vol. 153. № 5. P. 621—624.
- [5] *Keen H.L., Brands M.W., Smith M.J., Hall Jr., and J.E.* Maintenance of baseline angiotensin II potentiates insulin hypertension in rats. *Hypertension*, 1998. V. 31. № 2. P. 637—642.
- [6] *Luther J.M., Brown N.J.* Renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2011. V. 32. № 12. P. 734—739.
- [7] *Olivares-Reyes J.A., Arellano-Plancarte A., Castillo-Fernandez J.R.* Angiotensin II and development of insulin resistance: Implications for diabetes. *Mol. Cell. Endocrinology*, 2009. Vol. 302. № 2. P. 128—139.
- [8] *Wright J.W., Yamamoto B.J., Harding J.W.* Angiotensin receptor subtype mediated physiology and behaviors and clinical targets. *Progr. Neurobiol.*, 2008. Vol. 84. № 2. P. 157—181.