

PREVALENCE AND INDIVIDUAL REPRODUCIBILITY OF BLOOD PRESSURE PHENOTYPES BY COMPARISON OF AMBULATORY AND HOME BLOOD PRESSURE MONITORING RESULTS IN HYPERTENSION AND CHRONIC RESPIRATORY DISEASES

Smirnova M.I., Kurekhyan A.S., Gorbunov V.M., Koshelyaevskaya Y.N.

Federal State Institution «National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, smirnova.m.i@mail.ru, arminesar@mail.ru, vmgorbunov@gmail.com, clariss.starling@gmail.com

Keywords: ambulatory blood pressure monitoring, antihypertensive therapy, hypertension, asthma, blood pressure, blood pressure phenotypes, COPD, home blood pressure monitoring, masked uncontrolled hypertension, reproducibility, chronic respiratory diseases, uncontrolled hypertension, white coat hypertension.

Running title: Reproducibility of blood pressure phenotypes in hypertension, asthma and COPD.

Annotation. The determination of blood pressure (BP) phenotype is an important factor in the management of arterial hypertension (HT), because BP phenotype is associated with cardiovascular complications and death. The assessment of BP phenotype allows to avoid excessive antihypertensive therapy (AHT) in white coat hypertension (WCH) and timely prescribed or corrected AHT in masked or sustained HT. BP phenotypes are studied less in hypertensive patients with concomitant chronic respiratory diseases (CRD; asthma and chronic obstructive pulmonary disease [COPD]). The aim of our prospective study was to investigate prevalence and reproducibility of BP phenotypes evaluated by clinical measurements, ambulatory (ABPM) and home BP monitoring (HBPM) in hypertensive patients, taking into account CRD (asthma and COPD).

Material and Methods: The prospective cohort study of ambulatory patients with II-III stages HT (1-2 degree) was performed in routine practice. All patients received regular AHT for at least 2 weeks before start of the study. The standard examination, clinical BP measurements, ABPM, and HBPM were done at baseline and in 12 months. BP phenotypes were diagnosed by the comparison of clinical and ambulatory BP with their threshold values estimation. BP phenotypes reproducibility was determined at both visits: phenotype agreement by both ambulatory methods (ABPM and HBPM). ABPM was considered the reference. We used standard statistical methods.

Results: 156 patients were included: age 63.5 ± 8.9 years, female gender 72.4%, 69 patients with asthma or COPD. The frequency of prognostically unfavorable BP phenotypes (uncontrolled HT [UHT] and masked UHT) in patients with CRD by ABPM assessment was 44.8%, by HBPM evaluation – 61.3%, in patients without CRD – 21.2% and 27.6%, respectively. Individual reproducibility of BP phenotypes by using HBPM relative to the ABPM results was in general: 66% initially (n=156) and 61.4% in 12 months (n=140). The most reproducible BP phenotype was UHT (87.2%) and controlled HT (76.5%) at the first and the second visits, respectively. The least reproducible BP phenotype was WCH in treated patients – 36.2% and 44.7%. The masked UHT was reproduced by both methods in 77.8% and 52.6% of cases on the first and the second visits, and controlled HT – in 82% and 76.5%, respectively.

Conclusion: The prevalence of prognostically unfavorable BP phenotypes is twice as common in treated hypertensive patients with CRD. The use of ABPM or HBPM is acceptable to evaluate the efficiency of AHT in patients with CRD in addition to clinical BP measurements. However, approximately a half of patients with masked UHT may not be detected when using only HBPM. Further investigations of the cohort of hypertensive patients with CRD are needed to study BP phenotypes and approaches to improving BP control.



ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНГИБИТОРА МОНОАМИНОКСИДАЗЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹Ставцев Д.Д., ¹Долгих А.И., ¹Горлин П.М., ¹Маковик И.Н., ^{1,2}Жеребцов Е.А., ¹Дунаев А.В., ^{1,3}Абрамов А.Ю.

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел, stavtsev.dmitry@gmail.com,

²Optoelectronics and Measurement Techniques Unit, University of Oulu, Oulu,

³UCL Queen Square Institute of Neurology, London

Ключевые слова: астроциты, внутриклеточный кальций, ингибитор моноаминоксидазы, селегилин, адренилин, регуляция кровотока, сосуды головного мозга

Аннотация. Изучено влияние ингибитора моноаминоксидазы на функциональное состояние сосудов головного мозга при воздействии адреналина. Было выявлено, что действие адреналина, помимо возбуждения α -адренорецепторов, может запускать рецепторно-независимый механизм регуляции кровотока, осуществляемый под контролем глиальных клеток (астроцитов). Показана методика оценки потенциала веществ, механизм действия которых сводится к ингибированию MAO.

Головной мозг является одним из главных органов центральной нервной системы (ЦНС), функционирование которого наиболее сильно зависит от уровня энергетического обмена, который идёт главным образом по пути аэробного гликолиза и сильно зависит от поступления с кровотоком кислорода и глюкозы, при этом конечный продукт аэробного гликолиза является одним из сырьевых источников для цикла

Кребса и последующего митохондриального дыхания. На долю потребления мозгом у взрослого человека приходится 20-25% от всего потребляемого организмом кислорода [1], что объясняется его необходимостью для функционирования митохондрий клеток головного мозга и последующего производства АТФ. Нарушение кровоснабжения и газообмена в головном мозге под действием факторов различной этиологии приводит к запуску процесса гибели клеток нервной ткани, в том числе к гибели наиболее восприимчивых и чувствительных даже к кратковременному периоду ишемии нейронов, что провоцирует развитие острых патологических состояний, таких как инсульт, инфаркт, постреанимационная болезнь, а также развитие нейродегенеративных заболеваний [2-4].

Регуляция кровотока в головном мозге человека чрезвычайно сложна и осуществляется под действием множества механизмов контроля (нейрогенного, гуморального, миогенного и собственной системы ауторегуляции) [5]. Особую роль в регуляции мозгового кровотока отводят и глиальным клеткам нервной ткани астроцитам, которые в совокупности с нейронами и церебральными эндотелиоцитами формируют нейроваскулярную единицу, участвующую в формировании гематоэнцефалического барьера, благодаря которому обеспечивается избирательная проницаемость из крови в мозговую ткань необходимых компонентов [6-7]. Различные механизмы регуляции мозгового кровообращения функционируют не изолированно, а в различных сочетаниях друг с другом [5, 7]. В связи с этим изучение механизмов формирования нарушений мозгового кровоснабжения, а также поиск потенциальных мишеней и путей для эффективного и безопасного лечения и профилактики поражений ЦНС вследствие нарушения кровоснабжения в головном мозге являются актуальной задачей.

Кратковременное снижение кровоснабжения клеток нервной ткани ЦНС наиболее часто обусловлено уменьшением просвета сосудов в результате вазоконстрикции. Вазоконстрикторный ответ со стороны сосудистого русла может быть как следствием активации в гладкой мускулатуре сосудов постсинаптических α -адренорецепторов под действием нейротрансмиттера адреналина [8, 9], так и результатом контроля сосудов астроцитами, вследствие близкого расположения окончания их отростков к сократительным элементам сосудистой стенки, гладким мышцам артериол, благодаря чему выделяющийся астроцитами внутриклеточный кальций Ca^{2+} может приводить в том числе к вазоконстрикции [10, 11].

С целью изучения механизмов регуляции кровоснабжения головного мозга в процессе вазоконстрикции и определения потенциальных мишеней и путей для эффективной и безопасной коррекции возникающих нарушений в данной работе проведена оценка функционального состояния сосудов головного мозга и его изменения в процессе вазоконстрикции под действием нейротрансмиттера адреналина, а также исследовано влияние ингибитора моноаминоксидазы, как одного из возможных путей коррекции сосудистых изменений. Поскольку адреналин является субстратом для фермента моноаминоксидазы-А (МАО-А), в работе изучено влияние необратимого ингибитора моноаминоксидазы селегилина, который при повышенных концентрациях снижает активность МАО-А [12, 13].

Объектом исследования являлись срезы коры головного мозга крысы линии Wistar (самец, возраст – 2 месяца), содержащие функционально активные кровеносные сосуды. Экспериментальные исследования проводились в соответствии с принципами надлежущей лабораторной практики. Исследования были одобрены Комитетом по этике Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева (протокол № 18 от 21.02.2020).

Для мониторинга динамики внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) использовался индикатор кальция Fluo-3 AM (Molecular Probes, Inc., США). Загрузка индикатора кальция в клетки срезов проводилась в течение 15 минут при рабочей концентрации 5 мкМ. Во время загрузки срезы находились в 500 мкл сбалансированного солевого раствора Хенкса (HBSS) при комнатной температуре с периодическим проведением оксигенации. После загрузки индикатора кальция срезы трижды промывались в HBSS для удаления не проникшего в клетки Fluo-3.

Все срезы были разделены на две группы. В первой группе регистрация данных проводилась сразу после загрузки Fluo-3 AM. Во второй группе все срезы после загрузки индикатора кальция выдерживались в 500 мкл HBSS с ингибитором МАО селегилином в течение 7-8 минут. Рабочая концентрация селегилина составляла 20 мкМ.

Для проведения измерений срезы фиксировались на предметном стекле с углублением, содержащим 150 мкл HBSS. Запись проводилась в течение 5 минут при выдержке 2 с. После первой минуты записи на образец капали 5 мкл рабочего раствора адреналина и продолжали регистрацию данных в течение 4 минут. Концентрация рабочего раствора адреналина составляла 60 мкМ. Концентрация адреналина в углублении предметного стекла со срезом составляла 2 мкМ.

Использованная для исследования срезов коры головного мозга экспериментальная установка (рисунок 1) включала планарный апохроматический объектив Mitutoyo M Plan APO 5X (Thorlabs, Inc. США) и двояковыпуклую линзу LB1945-A (Thorlabs, Inc. США) с фокусным расстоянием 200 мм. Канал возбуждения включал светодиод M455F1 (Thorlabs, Inc. США) с длиной волны 455 нм, излучение от которого, проходя через полосовой фильтр MF445-45 (Thorlabs, Inc. США), направлялось на образец при помощи дихроичного фильтра MD480 (Thorlabs, Inc. США). Изображение регистрировалось с помощью монохромной ПЗС-камеры 340M-USB (Thorlabs, Inc. США) с размещённым в приёмном канале длинноволновым фильтром FGL495 (Thorlabs, Inc.

США), который блокировал излучение с длиной волны менее 495 нм. Поле зрения экспериментальной установки составляло 1,04 x 0,78 мм (высота x ширина) на рабочем расстоянии 34 мм. Обработка полученной серии изображений выполнялась в программе ImageJ. Для оценки изменения диаметра кровеносных сосудов использовался плагин Vessel Diameter [14].

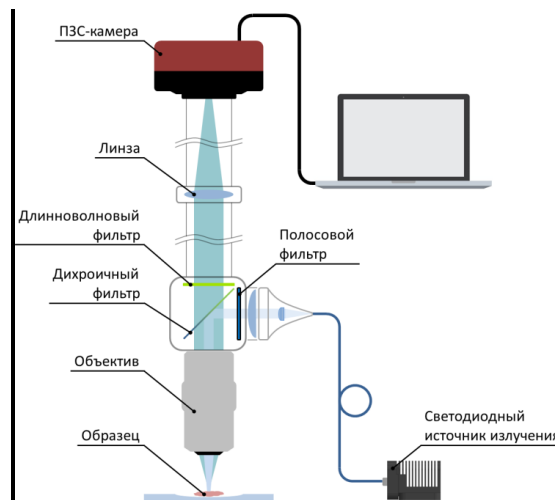


Рисунок 1 – Схема экспериментальной установки

На рисунке 2 представлены изображения срезов коры головного мозга, предварительно не обработанных (рисунок 2а, 2б) и обработанных (рисунок 2в, 2г) селегилином, до (рисунок 2а, 2в) и после (рисунок 2б, 2г) добавления адреналина. Для каждого из срезов показаны области интереса, для которых производилась оценка изменения диаметра кровеносных сосудов. Результаты измерения диаметра (нормированные на среднее значения диаметров до введения адреналина) кровеносных сосудов срезов коры головного мозга в выбранных областях интереса представлены на рисунках 2д и 2е.

Результаты оценки изменения интенсивности флуоресценции для срезов коры головного мозга, предварительно не обработанных и обработанных селегилином, представлены на рисунке 3. Для каждого из срезов показаны области интереса вдоль стенок кровеносного сосуда (рисунок 3а, 3в) и значения интенсивности флуоресценции нормированные на среднее значение до введения адреналина (рисунок 3б, 3г).

Результаты экспериментальных исследований, представленные на рисунке 2, наглядно демонстрируют результат непосредственной взаимосвязи необратимого ингибитора MAO селегилина с MAO-A (фермент, осуществляющий катаболизм моноаминов), вследствие которой MAO-A оказывается неспособен выполнять свои функции по окислительному дезаминированию адреналина. Нарушение взаимосвязи фермента с субстратом под действием необратимого ингибитора MAO приводит к уменьшению вазоконстрикторного ответа на адреналин со стороны сосудов головного мозга, что хорошо видно на срезе, предварительно обработанном селегилином (рисунок 2е).

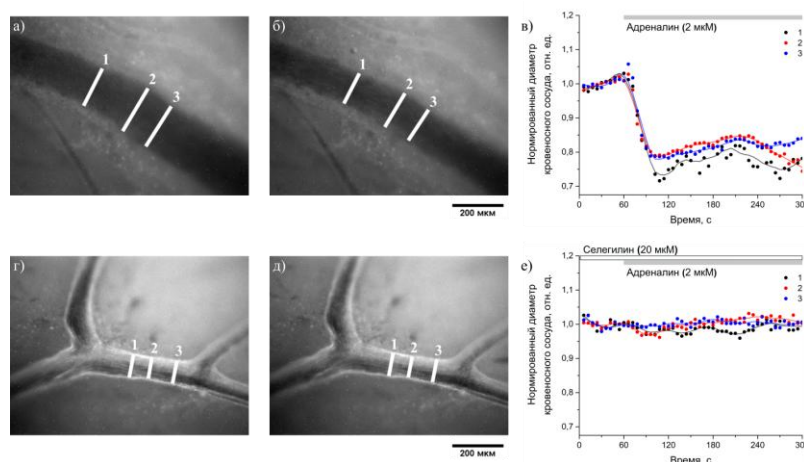


Рисунок 2 – Изменения просвета сосудов в ответ на введение адреналина. Изображения кровеносных сосудов на срезах коры головного мозга, предварительно не обработанных (а, б) и обработанных (в, г) селегилином, до (а, в) и после (б, г) добавления адреналина, и соответствующие относительные изменения диаметров кровеносных сосудов срезов не обработанных (д) и обработанных (е) селегилином

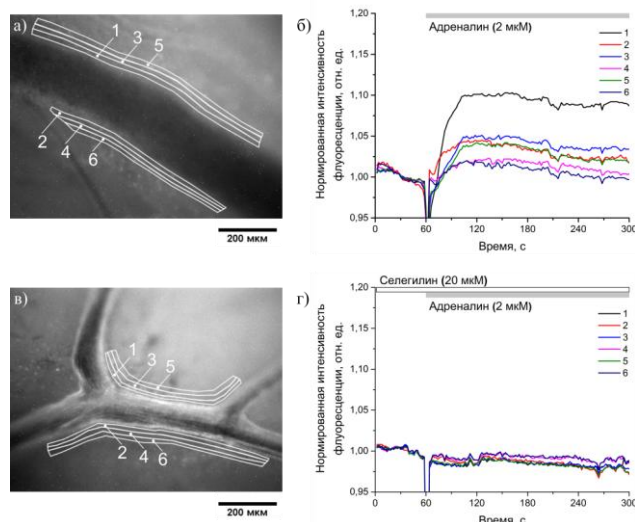


Рисунок 3 – Области интереса вдоль стенок кровеносного сосуда (а, в) и относительные изменения интенсивности флуоресценции (б, г) для срезов не обработанных (а, б) и обработанных (в, г) селегилином

Анализ изменения интенсивности флуоресценции срезов головного мозга вдоль стенок кровеносного сосуда позволяет сделать вывод о том, что воздействие адреналина помимо возбуждения α -адренорецепторов может запускать независимый от рецепторов механизм регуляции кровотока, осуществляемый под контролем глиальных клеток астроцитов. Увеличение интенсивности флуоресценции вблизи стенок кровеносного сосуда для среза, предварительно не обработанного селегилином (рисунок 3б), свидетельствует об изменении концентрации внутриклеточного кальция Ca^{2+} в результате активации астроцитов, а именно об увеличении уровня внутриклеточного кальция Ca^{2+} , что приводит к вазоконстрикции сосуда (рисунок 2в). Отсутствие аналогичного увеличения уровня внутриклеточного кальция Ca^{2+} для обработанного селегилином среза (рисунок 3г) подтверждает возможность использования необратимого ингибитора MAO селегилина в регулировании кровотока, а именно в регулировании вазоконстрикторного ответа, вызванного в том числе рецепторно-независимым механизмом регуляции кровотока.

Таким образом, в работе исследовано влияние ингибитора моноаминоксидазы на функциональное состояние сосудов головного мозга при воздействии нейротрансмиттера адреналина. Выявлено, что воздействие адреналина помимо возбуждения α -адренорецепторов может запускать независимый от рецепторов механизм регуляции кровотока, осуществляемый под контролем глиальных клеток астроцитов. Показана методология оценки потенциала веществ, механизм действия которых сводится к ингибированию MAO.

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Российской Федерации № 075-15-2019-1877.

Библиографический список

1. Угрюмов В.М. и др. Регуляция мозгового кровообращения / В.М. Угрюмов – Л.: Медицина, 1984. – 134 с.
2. Судаков Н.П. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией / Н.П. Судаков, С.Б. Никифоров, Ю.М. Константинов, Н.А. Новикова, А.Н. Карамышева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2006. – 51. – №5. – 332-336.
3. Pekny M. Astrocytes: a central element in neurological diseases / M. Pekny, M. Pekna, A. Messing, C. Steinhäuser, J.M. Lee, V. Pappas, E.M. Hol, M.V. Sofroniew, A. Verkhratsky // Acta Neuropathologica, 2016. – 31(3). – 323-45.
4. Peers C. Hypoxia and Neurodegeneration / C. Peers, M.L. Dallas, H.E. Boycott, J.L. Scragg, H.A. Pearson, J.P. Boyle // Annals of the New York Academy of Sciences, 2009. – 1177. – 169-177.
5. Peterson E.C. Regulation of cerebral blood flow / E.C. Peterson, Z. Wang, G. Britz // International journal of vascular medicine, 2011 – 823525.
6. Чехонин В.П. Фундаментальные и прикладные аспекты изучения гематоэнцефалического барьера / В.П. Чехонин, В.П. Баклаушев, Г.М. Юсубалиева, Н.Е. Волгина, О.И. Гурина // Вестник Российской академии медицинских наук, 2012. – 67. – №8. – 66-78.
7. Горяйнов С.А. О роли астроглии в головном мозге в норме и патологии / С.А. Горяйнов, С.В. Процкий, В.Е. Охотин, Г.В. Павлова, А.В. Ревизин, А.А. Потапов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2013. – 7. – № 1. – 45-51.
8. Goldstein D.S. Adrenaline and Noradrenaline // Encyclopedia of Life Sciences (ELS). John Wiley & Sons, Ltd:Chichester, 2010

9. Naftalin L.W. Vasoconstrictors: Indications and precautions / L.W. Naftalin, J.A. Yagiela // *Dental Clinics of North America*, 2002. – №46. – 733-746.
10. Sofroniew M.V. Astrocytes: biology and pathology / M.V. Sofroniew, H.V. Vinters // *Acta Neuropathologica*, 2010. – №119. – 7-35
11. Горбачёва Л.Р. Астроциты и их роль в патологии центральной нервной системы / Л.Р. Горбачёва, И.А. Помыткин, А.М. Сурин, Е.А. Абрамов, В.Г. Пинелис // *Российский педиатрический журнал*, 2018. – 21. – №1. – 46-53.
12. Volz H.P. Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly / H.P. Volz, C.H. Gleiter // *Drugs & Aging*, 1998. – 13. – №5. – 341-355
13. Antoniadis C. Effects of (-)deprenyl (selegiline) on acetylcholinesterase and Na(+), K(+)-ATPase activities in adult rat whole brain / C. Antoniadis, H. Carageorgiou, S. Tsakiris // *Pharmacological Research*, 2002. – 46. – №2. – 165-169.
14. Fischer M. J. M. Measurement of meningeal blood vessel diameter in vivo with a plug-in for ImageJ / S. Uchida, K. Messlinger // *Microvascular research*, 2010. – 80. – №. 2. – 258-266.

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF MONOAMINE OXIDASE INHIBITOR ON THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE BRAIN VESSELS

¹Stavtsev D.D., ¹Dolgikh A.I., ¹Gorlin P.M., ¹Makovik I.N., ^{1,2}Zherebtsov E.A., ¹Dunaev A.V., ^{1,3}Abramov A.Yu.

¹Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, stavtsev.dmitry@gmail.com,

²Optoelectronics and Measurement Techniques Unit, University of Oulu, Oulu,

³UCL Queen Square Institute of Neurology, London

Keywords: astrocytes, intracellular calcium, monoamine oxidase inhibitor, selegiline, epinephrine, blood flow regulation, brain vessels

Annotation. The effect of a monoamine oxidase inhibitor on the functional state of brain vessels under the influence of epinephrine was studied. It was found that the action of epinephrine, in addition to the excitation of α -adrenoreceptors, can trigger a receptor-independent mechanism for regulating blood flow, carried out under the control of glial cells (astrocytes). A method for evaluating the potential of substances whose mechanism of action is reduced to MAO inhibition is shown.



ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ СЕРДЕЧНОСОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ. ОБЗОР

Муромцева Г. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва, gmuromtseva@gnicpm.ru

Ключевые слова: электрокардиография, удлиненный комплекс QRS, желудочковый градиент, пространственный угол QRS-T, фронтальный угол QRS-T предикторы сердечнососудистой заболеваемости и смертности

Аннотация: Электрокардиография является одним из старейших и до сих пор широко используемых инструментальных методов клинической диагностики. Этот метод также хорошо зарекомендовал себя в многоцентровых эпидемиологических исследованиях, в которых унификация ЭКГ-выводов достигается применением Миннесотского кодирования. Как клиническая электрокардиография, так и Миннесотское кодирование работают со строгим набором параметров и показателей. Однако в последние 20 лет, во многом благодаря расширению проспективных исследований, появились научные сообщения о новых прогностических показателях ЭКГ, являющихся предикторами сердечно-сосудистых событий. Большинство из этих показателей еще не получили широкого признания в медицинском сообществе, или врач не имеет доступных инструментов для измерения или расчета этих сложных показателей. Целью настоящего доклада является обзор показателей, которые, согласно научной литературе, являются перспективными для раннего распознавания патологических изменений в миокарде и называются предикторами сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости.

Обзор охватывает такие ЭКГ-показатели, как удлиненная длительность QRS, пространственный угол QRS-T, интервалы Тр-Те (Tpeak-Tend), QT и Qtc, желудочковый градиент и другие. Обсуждается, какие из новых показателей ЭКГ, называемых предикторами сердечно-сосудистых событий и смерти, следует рекомендовать для включения в автоматические программы анализа ЭКГ с акцентом на их применение в рутинной медицинской практике.

Подводя итоги обзора, прогнозные показатели ЭКГ желудочковый градиент пространственной и фронтальной $\Theta(\text{ко|СТТ})$ углов электрических осей QRS и T векторов, а также пространственной и фронтальной $\Theta(\text{ТП|Треф})$ и $\Theta(\text{Tinit|Term})$ углы, Qта интервал в дополнение к Qt и Qtc; QТр и QТра, QТо и QТоа, ТрТе интервалов и (ТрТе)коэффициент; соотношения длительностей интервала QT и/ко, ТрТе/Qt, и ТрТе/Qtc; соотношение начальных и максимальных векторных амплитуд (тов/ТПВ). Сделать эти ЭКГ-показатели