

Н. М. Серединська¹, М. А. Мохорт¹, В. С. Хоменко¹,
К. С. Марченко-Толста², Л. М. Киричок¹, О. М. Марченко¹

Моделювання артеріальної гіпертензії шляхом тривалого сольового навантаження. Моніторинг функціонування серцево-судинної системи та динаміки інтегральних показників життєдіяльності в щурів (частина I)

¹Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

²Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет»

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, моделі, сольове навантаження, серцево-судинна система, інтегральні показники

Вважають, що жодна нозологічна форма не має стільки моделей, скільки артеріальна гіпертензія (АГ). За експериментальних досліджень АГ моделюють різними способами на різних видах тварин: миші, щури, кролі, коти, собаки, свині, мавпи [1, 2]. Важливим питанням для вибору моделі АГ є можливість екстраполяції отриманих в експерименті даних на організм людини. Розроблені моделі АГ не є аналогічними до гіпертензії в людини, однак вони є зручними для дослідження процесів дестабілізації артеріального тиску (АТ). Від адекватності обраної моделі АГ залежить формування уявлень щодо механізму розвитку патологічного процесу, механізму реалізації фармакологічної дії хімічних речовин, фармакодинаміки та механізму токсичної дії лікарських засобів.

Розроблені та впроваджені в практику досліджень експериментальні моделі АГ застосовуються з метою вивчення патогенезу захворювання, з'ясування причин його виникнення. Вимоги медицини сьогодення обґрунтовують необхідність застосування експериментальних моделей АГ, придатних для дослідження ефективності лікарських засобів, зокрема, їхньої гіпотензивної активності, безпечності тощо. Кожна окрема модель АГ базується на знаннях

щодо етіологічного фактора захворювання або головної ланки патогенезу відповідного виду АГ. Тому доречно нагадати, що численні етіологічні екзогенні (тривале психоемоційне збудження, травма головного мозку, ураження депресорних судинних зон тощо) та ендогенні (гормонозалежні пухлини наднирників, гіпофізу, метаболічні порушення, ревматичні захворювання тощо) фактори можуть призводити до розвитку АГ [1–3].

Основними видами АГ вважають есенційну (первинну, власне гіпертонічну хворобу) та симптоматичну (вторинну). Етіологія есенційної АГ досі невідома, однак наукова думка сьогодення засвідчує, що вона (АГ) зумовлена генетичними дефектами, що ускладнюються (або активуються) впливом факторів навколишнього середовища, харчуванням, шкідливими звичками тощо [4–6]. Первинну гіпертензію фіксують у 90 % пацієнтів з підвищеним АТ. Серед симптоматичних виділяють нейрогенну, ендокринопатичну, ангиогенну, застійну, гемодинамічну, лікарську АГ [2, 3, 5, 7].

Зрозуміло, що дана градація АГ є умовною через те, що, наприклад, гемодинамічні порушення можуть бути пов'язані як з патологією серцево-судинної системи, так і з захворюванням нирок, а гіпертензія, зумовлена ураженням мозкових або ниркових артерій, може бути віднесена як до гемодинамічних, так і до ангиогенних.

Водночас зазначена класифікація АГ створює основу для розробки методичного підходу до встановлення причин захворювання, з'ясування механізмів його розвитку, а також для розробки та застосування схем фармакологічної корекції та вибору відповідних засобів терапії.

Найближчими до гіпертонічної хвороби в людини є нейрогенні моделі АГ. Саме вони є експериментальним обґрунтуванням нейрогенної теорії гіпертонічної хвороби, що сформульована Г. Ф. Лангом і А. Л. М'ясниковим (1950 р., 1954 р.) на основі клінічних спостережень й експериментальних робіт школи І. П. Павлова. Так, АГ моделюється за порушення функції нервової системи («зіткнення» процесів умовного збудження та гальмування, що призводить до розвитку неврозу (собаки, мавпи); формування психоемоційного розладу в разі створення зоосоціального конфлікту (мавпи), іммобілізації тварин; електрична або хімічна стимуляція лімбічних структур головного мозку. По-суті, це моделі, що відтворюють у тварин негативні емоції, перенапругу нервової діяльності, що супроводжується розвитком складних рефлексів, перебудовою ситуаційних стереотипів, зміною біологічних ритмів, інстинктів тощо. На нашу думку, такі моделі АГ можуть бути придатними, зокрема, для вивчення ноотропної та гіпотензивної активності ліків на тлі розладів у функціонуванні центральної нервової системи, що супроводжуються АГ.

У тварин АГ може виникати за порушення мозкового кровообігу або лімфовідтоку (перев'язка сонних або хребетних артерій і введення каоліну у велику цистерну мозку відповідно). Таку АГ іноді називають центрогенною. Вочевидь, дані моделі АГ можуть відтворюватися, зокрема, для пошуку лікарських засобів з гіпотензивною дією, що проявлятиметься на фоні гострого чи хронічного порушення мозкового кровообігу та лімфовідтоку.

За порушення функції депресорних регуляторних систем також розвивається АГ. Це відбувається, наприклад, за пригнічення синтезу проста-

гландинів, що досягається введенням нестероїдних протизапальних препаратів (індометацинова модель). Для пошуку та розробки нових лікарських засобів, на наше переконання, застосування будь-яких ліків з метою моделювання АГ є недоцільним через можливість фармакодинамічної, фармакокінетичної або токсикокінетичної взаємодії.

Рефлексогенна гіпертензія розвивається за перерізання депресорних і синусних нервів (кролі, собаки) або в разі накладання навкруги каротидних синусів пластмасових чи металевих футлярів, що усуває гальмівні процеси від барорецепторів дуги аорти та каротидного синуса. Така модель АГ характеризується повільним зростанням АТ (максимуму цей показник досягає через 2–3 тижні, коли значення перевищують вихідні на (40–60) % у кролів та на (60–70) % у собак, але значення тиску утримуються впродовж 1–2 років (Н. Н. Горев, 1959 р.). Водночас коливання АТ надзвичайно великі в різних тварин та в різні періоди доби: наприклад, під час сну АТ нормалізується. Частота серцевих скорочень (ЧСС) і хвилинний об'єм крові за такого моделювання АГ значно підвищені. Зазначені аспекти такої моделі АГ, зрозуміло, утруднюють випробування гіпотензивної активності потенційних чи існуючих ліків.

Широко застосовуються в експериментальній медицині моделі АГ, що викликані порушенням у функціонуванні нирок. Такі порушення досягаються шляхом перев'язки обох ниркових артерій або однієї артерії та одночасного видалення контрлатеральної нирки, шляхом видалення обох нирок і надалі застосування гемодіалізу, шляхом обгортання нирок целофаном. За таких умов АГ є стабільною, водночас, вона розвивається в різні терміни (від декількох днів до декількох місяців). Вважають, що виникнення АГ через порушення функціонування нирок зумовлено активацією ренін-ангіотензивної системи. Іноді використовують модель АГ, що досягається шляхом звуження абдомінальної частини аорти над розгалуженням ниркових артерій. Вона називається коарктаційною та пов'язана з гемодинамічними

змінами, зменшенням кровозабезпечення нирок. Такі моделі АГ, вочевидь, зручно використовувати для дослідження ефективності гіпотензивних засобів на тлі нефропатології, що призводить до розвитку гіпертензії.

За порушення гормонального статусу, що моделюється введенням адреналіну, вазопресину, дезоксикортикостерону, видаленням кори наднирників, також розвивається АГ. Порушення гормонального статусу вже є патологічним станом. Тому вважаємо, що дослідження гіпотензивної активності ліків за моделювання зазначеними засобами може бути обґрунтованим як таке, що відбувається на тлі коморбідного стану з урахуванням можливої фармакодинамічної чи фармакокінетичної взаємодії з зазначеними вище речовинами.

Відомі наукові праці щодо розробки нових моделей АГ, спричиненої, наприклад, харчуванням тварин з певним дисбалансом мікроелементів та їхнього співвідношення з йодом [8]. Дану модель автори назвали біогеохімічною. Вона є неінвазивною, не викликає загибелі тварин, мало травматична. Така модель відтворюється введенням в організм нелінійних тварин (щери) хімічних агентів – макро- та мікроелементів, що впливають на вміст біологічно активних сполук, за умов використання у водно-харчовому раціоні тварин води та кормів, узятих з субрегіону мешкання населення, що є неблагополучним відносно АГ. На нашу думку, відповідний склад агентів, що можуть викликати АГ, підбирати потрібно з урахуванням захворюваності населення та, що найважливіше, за умов доведеного негативного впливу на людину саме тих хімічних агентів, що будуть включені до відповідного раціону щурів.

Запропоновано модель кардіовазеренальної АГ, що зумовлена багатфакторним впливом [9]. Вона досягається шляхом призначення кардіовазонефропатогенної напівсинтетичної дієти, збагаченої холестериним, солями двозаміщеного фосфорнокислого водного натрію, з дефіцитом калію та магнію, за щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій суспензії гідрокортизону аце-

тату та одночасною заміною питної води на 1 % розчин натрію хлориду з наступним (через 2 тижні) холодним впливом (4 год за температури 4 °С). Таким чином, у моделі кардіовазеренальної АГ ініціюються механізми, зумовлені дизелектролітемією, дизліпідемією, нефрокальцинозом. Показники АТ зберігаються на високому рівні впродовж 5 місяців, що обґрунтовує можливість проведення хронічних експериментів як для оцінки ступеня порушення функціонування серцево-судинної системи, так і для пошуку ефективних фармакотерапевтичних засобів корекції АГ. Це позитивні характеристики моделі. Водночас, хоча модель відтворюється на найдоступнішому виді тварин (щери) за відсутності їхньої смертності, комплексно діє на циркуляторний гомеостаз, вона вимагає щоденних ін'єкцій, додаткового стресу (холодового), суттєво, вочевидь, змінює метаболізм у тварин. Особливістю даної моделі, як і деяких інших, про які йтиметься нижче, є патогенетичний (базовий) фактор розвитку АГ: сольове навантаження.

Останніми роками дослідники часто застосовують модель АГ, що розвивається внаслідок ендотеліальної дисфункції у разі застосування неселективного блокатора NO-синтази N-нітро-L-аргінін-метилового ефіру (L-NAME). Даний агент застосовують, власне, для моделювання ендотеліальної дисфункції та вивчення ролі NO у реалізації фізіологічних функцій, у тому числі регуляції АТ. Водночас він звужує регіональні артерії, знижує нирковий кровотік, швидкість клубочкової фільтрації та підвищує АТ, суттєво зростання якого реєструється на 8 добу після щоденного семиразового введення. Тому дана модель використовується, зокрема, у разі дослідження відносно короткочасної гіпотензивної дії фізіологічно активних речовин і препаратів [10–13] і для доведення відповідного механізму їхньої дії. Як інгібітори різних форм NO-синтази можуть використовуватися й інші похідні L-аргініну, аміногуанідин тощо.

Першочергово були розроблені та використовувалися дослідниками моделі

симптоматичних гіпертензій. Лише в другій половині ХХ сторіччя з'явилися лінії тварин з генетично зумовленою гіпертензією без попередніх захворювань (лінія щурів SHR, зокрема), що, певною мірою, позначилося на розумінні патогенезу, зокрема, есенційної гіпертензії [14]. В основному такі моделі відтворені на щурах, в яких АГ передається спадково. Це щури зі спонтанною гіпертензією, щури новозеландські, міланські, щури, що мають схильність до інсультів, щури, чутливі та нечутливі до сольової дієти, щури лінії НІСАГ (спадкова, індукована стресом гіпертензія) та ін. Були підтверджені основні патогенетичні ознаки АГ у спонтанно-гіпертензивних щурів SHR лінії – більш високі рівні АТ і ЧСС, а також визначені деякі механізми, завдяки яким успадковується високий рівень АТ: підвищений симпатичний тонус серця та судин, знижена барорефлекторна активність, участь Y-хромосоми та мітохондріальної ДНК, порушена функція від 1 до 6 генів, що беруть участь у регуляції АТ, знижена кількість ниркових клубочків, посилення синтезу вазоконстрикторів – простагландину H₂ і тромбоксану A₂ [15, 16]. Можливість фармакологічної корекції АТ у щурів лінії SHR дозволили рекомендувати використання даної моделі есенційної АГ для вивчення її патогенезу, для дослідження лікарських засобів з гіпотензивною активністю та розробки нових підходів до лікування гіпертонії.

Перевагами генетично детермінованих моделей АГ є стабільність підвищеного АТ і тривалість гіпертензії, у цьому разі тварини не потребують жодних оперативних втручань або спеціальної дієти, як цього вимагає формування АГ, фактично, будь-яким з зазначених вище способів. Водночас їхнім недоліком є вартість тварин генетично детермінованих ліній. Фактично, різні варіанти генетично детермінованої АГ базуються на схильності певних ліній тварин до інсультів, ліпідозу судин мозку, порушення синтезу простагландинів, гіперчутливості адренергічних структур до катехоламінів, гіперчутливості до солі. Тому застосування таких генетично детермінованих моделей гіпер-

тензії (відповідних генетично детермінованих ліній тварин), на нашу думку, повинно бути адекватним до певних патологічних станів і/або ефектів препаратів, що вивчаються, а також цілей дослідження. Наприклад, за дослідження нейротропних засобів потрібно використовувати лінії тварин, схильних до інсультів; у разі дослідження гіпотензивних засобів групи адреноблокаторів проводити дослідження слід на щурах з гіперчутливими адренореактивними структурами.

Серед генетично детермінованих моделей АГ найчастіше застосовують модель з використанням щурів лінії SHR. Дану модель вважають найближчим аналогом есенційної гіпертензії в людини, однак у 37 % щурів АГ набуває злоякісного перебігу. Деякі спадкові дефекти натрієвих і кальцієвих каналів, локалізованих у гладеньких м'язах судин, порушення натрійурезу відмічались як у пацієнтів з первинною АГ, так і в щурів лінії SHR [15]. І хоча вважається, що патогенез АГ у щурів лінії SHR наближається до розуміння механізму розвитку есенційної гіпертензії в людини, а деякі дослідники стверджують, що, наприклад, стрес, сольова дієта, нефропатія є лише факторами ризику, які можуть прискорити розвиток первинної гіпертензії, що залежить від генетично детермінованого дефекту, присутнього в тварин лінії SHR, все ж не доведено, зокрема, що в людини за підвищеного споживання натрію хлориду наявні системні спадкові дефекти, пов'язані з регуляцією АТ.

Таким чином, різні експериментальні моделі АГ є базисом для розробки засобів і методів її профілактики та лікування. Однак численні моделі АГ є досить нестабільними, потребують хірургічних втручань, наркотизації тварин, введення відповідних хімічних сполук (наприклад, L-NAME, засоби для наркозу, мезатон, індометацин та ін.), проявляються нетривалий час. Численні моделі дозволяють досліджувати лише короткотривалий вплив лікарських засобів і спонукають враховувати можливу взаємодію з наркотичними засобами або сполуками, здатними призводити до підвищення АТ, зва-

жати на стресорну реакцію (наприклад, за хірургічних втручань, психоемоціонального збудження) тощо. Крім того, за вибору адекватної моделі АГ слід також усвідомлювати, що моделювання, яке передбачає хірургічне втручання, призводить до високої смертності тварин, а в багатьох тварин, що вижили, можуть розвиватися ускладнення в функціонуванні різних систем та органів. Суттєві порушення гомеостазу реєструються за іммобілізаційного стресу, тренування тварин, створення зоосоціального конфлікту, багатофакторного впливу тощо.

Власне АГ, є, по-суті, захворюванням, що потребує застосування відповідних ліків упродовж тривалого часу, найчастіше – позиттєво. Крім того, нерідко АГ асоціюється з іншими захворюваннями, зокрема – ревматичними, цукровим діабетом, патологією нирок і міокарда, що також потребують тривалого лікування з застосуванням препаратів різних фармакотерапевтичних груп. У разі дослідження нових потенційних препаратів з гіпотензивною активністю недоцільно першопочатково їхнє застосування з іншими ліками та/або хімічними агентами, що вводяться в організм різними шляхами [1].

Зазначені обставини зумовлюють необхідність проведення досліджень щодо пошуку нових засобів з гіпотензивною дією, вибору відповідних препаратів для тривалого лікування власне АГ з різних фармакологічних груп, а також вивчення ефективності та безпечності за тривалого комбінованого застосування ліків для терапії коморбідних станів і розробки схем лікування. Це, на наш погляд, доцільно здійснювати на такій моделі АГ, за розвитку якої, принаймні, підвищення АТ реєструватиметься від початку формування АГ й утримуватиметься тривалий час (до декількох місяців) і не потрібно було би застосування ліків інших фармакологічних груп.

У науковій літературі немає достатньо переконливих відомостей щодо можливості дослідження активності та безпечності ліків за їхнього тривалого застосування на тій чи іншій моделі АГ. На нашу думку, що базується на резуль-

татах досліджень численних авторів [17–20], модель гіпертензії в щурів, викликана збільшенням вживання хлориду натрію, дозволяє не лише вивчати механізми розвитку АГ у тварин, порушення обміну вуглеводів, ліпідів, електролітів тощо, а й визначати механізми порушень у серцево-судинній та інших системах та органах, а також досліджувати механізми дії лікарських засобів упродовж їхнього тривалого застосування на тлі патологічного стану, у тому числі коморбідного.

Натрію хлорид також є хімічною сполукою, однак, такою, що вживається разом з їжею або питтям. Натрій є необхідним елементом для функціонування різних органів і систем, зокрема, нирок, він бере участь у водно-сольовому обміні та інших метаболічних процесах.

У 1958 році було встановлено, що дієта з 10 % вмістом солі призводить до підвищення АТ у щурів. Більш пізніми дослідженнями було підтверджено, що виникнення АГ у людини корелює з підвищенням споживанням солі. Водночас зазначено, що ступінь зміни тиску крові різний у різних тварин і осіб за надмірного споживання солі. Було зроблено припущення, що така відмінність є генетично детермінованою, що спонукало науковців до виведення генетичних ліній щурів, чутливих або резистентних до сольового навантаження, тобто – до розвитку сольової гіпертензії.

Отже, підвищене споживання кухонної солі відносять до одного з основних факторів ризику виникнення АГ [21, 22]. Тому, на нашу думку, для вивчення ефективності та безпечності як нових потенційних гіпотензивних засобів, так і для дослідження ефективності та безпечності існуючих препаратів за їхнього тривалого прийому, за комбінованого застосування препаратів різних фармакотерапевтичних груп, для виявлення не прогнозованих (не передбачуваних) побічних ефектів лікарських засобів тощо доцільно моделювати АГ шляхом сольового навантаження тварин за умов вільного доступу до сольового раціону (або пиття), досягаючи затримки натрію в організмі, що є, по-суті, універсальною ланкою патогенезу АГ будь-якого генезу. Такі моделі не потребують

хірургічного втручання, їхні патогенетичні аспекти більшою мірою походять на ті, що відзначаються за АГ різного генезу, стресорна реакція в тварин на зміну дієти (пиття), вочевидь, можлива у перші дні від початку сольового навантаження, і вона є менш потужною, ніж, наприклад, за формування зоосоціального конфлікту, хірургічного втручання тощо. Використання для фармакологічних досліджень лінії SHR щурів, звичайно, також виправдане, але слід зважати на особливості метаболізму в тварин цієї лінії та препаратів на тлі саме генетично детермінованої гіпертензії.

Зважаючи на роль натрію хлориду в генезі АГ та її судинних порушень, дослідники розпочали використовувати саме сольове навантаження для створення моделі АГ ще в минулому сторіччі [23–25]. Найпоширенішою виявилася модель АГ, індукована сольовим навантаженням у вигляді 1 % розчину натрію хлориду впродовж 21 доби, що надходить в організм шляхом заміни води на зазначений розчин за умов вільного доступу тварин до пиття.

На жаль, не зважаючи на те, що обмеження вживання солі є реальним, ефективним і безпечним методом нефармакологічної корекції АГ, нерідко рекомендації для людини щодо такого обмеження мають декларативний характер через погіршення смакових відчуттів, складність підрахунку кількості спожитої солі в побутових умовах тощо. Чутливість хворих на АГ до зменшення вживання солі різна. Відомі факти зниження АТ у хворих зі стійкою есенційною гіпертензією за умов жорсткого обмеження вживання кухонної солі (до 0,6 г на добу). Було доведено, що за умов припинення зазначеного обмеження нівелюється позитивна зміна АТ [26, 27].

Водночас як механізми розвитку сольової АГ, фазність та тривалість патологічного стану після припинення сольового навантаження, так і особливості дії різних лікарських засобів на тлі підвищеного споживання солі недостатньо вивчені донині [20, 22, 28].

Особливостями моделі гіпертензії, що індукована надлишковим введенням в

організм натрію хлориду та яку, власне, називають сольовою гіпертензією, є те, що вона не потребує будь-яких додаткових впливів і втручань (наркотичні препарати, оперативні заходи тощо), а також зберігається в значній кількості тварин після відміни сольового навантаження (зокрема, у двох третин щурів, що знаходилися на сольовій дієті). Крім того, за формування даної моделі АГ сольовому навантаженню піддаються як нормо-, так і гіпертензивні тварини (щури). Ці особливості вигідно вирізняють її серед інших моделей та, на нашу думку, можуть сприяти більш адекватній оцінці, принаймні, впливу лікарських засобів. Водночас формується сольова гіпертензія не в усіх підданих сольовому навантаженню тварин і, можливо, це є генетично детермінованою властивістю, пов'язаною з особливостями метаболізму тощо. Деяким дослідникам не вдалося викликати АГ шляхом тривалого надлишкового сольового навантаження в наркотизованих нормотензивних тварин (щури), що дозволило їм зробити висновок про стійкість системи кровообігу цих тварин до тривалого надлишкового споживання солі [29]. Для аналізу даного результату, вочевидь, можна додати нещодавно опубліковану інформацію про те, що утримання щурів лінії Wistar на високо сольовому раціоні не призводило до суттєвого зростання АТ і збільшення індексів гіпертрофії міокарда. Водночас у серцевому м'язі виникали зміни, що характеризувалися як гіперплазія кардіоцитів. Крім того, високий рівень споживання хлориду натрію призводив до периваскулярного фіброзу, вираженого ангіоспазму, збільшення товщини стінки артерій за рахунок гіпертрофії гладеньком'язових клітин у судинах, вакуолізації цих клітин і формування перивазального склерозу [30].

Як свідчать інші джерела, відзначається залежність між рівнем АТ та дозою (добовою) натрію хлориду, тривалістю сольового навантаження, віком тварин. Важливо, що в більшості тварин (2/3) після відміни сольового навантаження АТ залишається підвищеним, але тривалість такої зміни не визначена. Зміна рівня АТ за надлишкового введення солі,

ймовірно, є також генетично детермінованим фактором. Як відомо, за моделювання ниркової, мінералокортикоїдної, ішемічної, індометацинової та інших видів АГ також відзначається затримка натрію в організмі. Дослідники вважають, що сольову гіпертензію можна використовувати також для вивчення симптоматичної гіпертензії в людини, що зумовлена ендокринними та метаболічними порушеннями [31].

Таке передбачення базується, першочергово, на механізмі розвитку АГ за умов надлишкового надходження до організму натрію хлориду й характеризується збільшенням вмісту натрію в стінці судин, що призводить до зниження еластичності стінок судин (аорти, великих артерій) і неможливості адекватного розслаблення їхніх стінок за проходження пульсової хвилі. Взагалі, механізми розвитку АГ за сольового навантаження надзвичайно складні, недостатньо вивчені, й їхньому дослідженню присвячені численні розробки [18, 19, 32–34].

Суттєвий вклад у розширення фундаментальних знань щодо впливу мінерального складу раціону на активність пресорних і депресорних механізмів, у вивчення впливу сольового навантаження на ефективність і безпечність ліків й оптимізацію їхнього вибору за лікування АГ вносять зарубіжні та вітчизняні дослідники [29, 35].

Про важливість вивчення механізмів розвитку АГ і коригувальних впливів хімічних агентів за умов надлишку солі свідчать і виведені лінії тварин, чутливих і резистентних до цього фактора. У чутливих до солі ліній тварин відмічаються генетичні дефекти функції нирок або синтезу стероїдів, що призводять до затримки натрію в організмі, як і в тварин, що знаходяться на сольовій дієті або споживають сольовий розчин замість води. Водночас не доведено, чи в людини з патологією нирок

або синтезу гормонів є дефекти генів, відповідальних за рівень АТ.

Таким чином, аналіз літератури з питань моделювання АГ засвідчив низку питань, що потребують вирішення на основі даних експериментальних досліджень. Питання щодо раціонального вибору моделі АГ для дослідження гіпотензивної активності потенційних та офіційних лікарських засобів, механізмів реалізації їхньої гіпотензивної дії є вельми актуальними.

За проведеним аналізом даних літератури можна зробити висновки:

- використання окреслених вище моделей АГ доцільне, зокрема, для дослідження гіпотензивної дії ліків на тлі різних вищезазначених патологічних станів, що виникли в результаті індукції гіпертензії;
- розробка моделі АГ за умов тривалого сольового навантаження, що перевищує термін (21 добу) описаної в літературі моделі сольової АГ, дозволить відтворити одну з універсальних ланок патогенезу АГ (затримка натрію в організмі), викликаючи гіпертензивну реакцію в тварин, що не ініціюється психоемоційним збудженням, хірургічним втручанням, зміною генного апарату, введенням хімічних агентів, у тому числі лікарських засобів тощо;
- модель АГ, розвиток якої забезпечується тривалим сольовим навантаженням, надасть можливість більш досконалого вивчення патогенезу АГ й ефективності та безпечності ліків різних фармакотерапевтичних груп за їхнього тривалого застосування;
- дослідження функціонування окремих систем і органів, зокрема, серцево-судинної за тривалого сольового навантаження, чому буде присвячена наступна публікація, дозволять висловити рекомендації щодо можливості застосування нової моделі АГ для вивчення гіпотензивної дії препаратів.

1. Badyal D. K. Animal models of hypertension and effect of drugs / D. K. Badyal, H. Lata, A. P. Dadhich // Indian J. Pharmacol. – 2003. – № 35. – P. 349–362.
2. Bohr D. F. Experimental hypertension / D. F. Bohr, A. F. Dominiczak // Hypertension. – 1991. – V. 17, № 1. – P. 39–44.
3. Dornas W. C. Animal models for study of arterial hypertension / W. C. Dornas, M. E. Silva // J. Biosci. – 2011. – V. 36, № 4. – P. 731–737.
4. Журавлев Д. А. Модели артериальной гипертензии. Спонтанно-гипертензивные крысы / Д. А. Журавлев // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 6. – С. 721–723.

5. Bader M. Rat models of cardiovascular diseases / M. Bader // *Methods Mol. Biol.* – 2010. – V. 597. – P. 403–414.
6. Экспериментальные модели в патологии / В. А. Черешнев, Ю. И. Шилов, М. В. Черешнева [и др.]. Пермь : Перм. гос. ун-т, 2011. – 267 с.
7. Пальцева Е. М. Экспериментальные модели хронических заболеваний почек / Е. М. Пальцева // *Клиническая нефрология.* – 2009. – № 2. – С. 37–42.
8. Способ моделирования артериальной гипертензии. Патент (RU 2359338) G09B23/28 – в медицине // Ж. В. Маслова, В. Л. Сусликов, Н. В. Толмачева, О. И. Лихова; опубл. 20.06.2009. – <http://www.findpatent.ru/patent/235/2359338.html>.
9. Способ моделирования кардиовасоренальной артериальной гипертензии у крыс / Патент (RU 2327228C1) // М. В. Антонюк, И. Б. Королев, В. Н. Котельников, Ю. К. Караман, И. Г. Агафонова, Т. А. Гвозденко; опубл. 20.06.2008. – <http://www.findpatent.ru/patent/232/2327228.html>.
10. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов препарата «кардионат» при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота / М. В. Корокин, Е. В. Артюшкова, М. В. Покровский [и др.] // *Курский науч.-практ. вестник «Человек и здоровье».* – 2007. – № 3. – С. 5–9.
11. Эндотелио- и кардиопротекторное действие в ряду производных 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата / М. В. Покровский, Л. М. Даниленко, А. В. Индерова [и др.] // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6848>.
12. Гуреев В. В. Роль INOS в коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобном гестозе короткими эпизодами ишемии-реперфузии в эксперименте / В. В. Гуреев // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 8 (Ч. 2). – С. 298–301.
13. Даниленко Л. М. Пути реализации дистанционного ишемического прекондиционирования и фармакологического прекондиционирования никорандилом при L-NAME индуцированном дефиците оксида азота / Л. М. Даниленко // *Современные проблемы науки и образования.* – 2013. – № 6. – URL: www.science-education.ru/104-6836.
14. Okamoto K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats / K. Okamoto, K. Aoki // *Jap. Circulation J.* – 1963. – № 27. – P. 282–293.
15. Мурашев А. Н. Оценка адекватности модели артериальной гипертензии на крысах для изучения гипотензивных лекарственных средств / А. Н. Мурашев // *Токсикологический вестник.* – 2010. – № 5. – С. 36–41.
16. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases / P. Meneton, X. Jeunemaitre, H. E. de Wardener, G. A. MacGregor // *Physiol Rev.* – 2005. – № 85. – P. 679–715.
17. Bolivar J. J. Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology / J. J. Bolivar // *Int. J. Hypertens.* – 2013. – V. 2013. – P. 11
18. How NaCl raises blood pressure: a new paradigm for the pathogenesis of salt-dependent hypertension / M. P. Blaustein, F. H. H. Leenen, L. Chen [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2012. – V. 302, № 5. – P. H1031–H1049.
19. The central mechanism underlying hypertension: a review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, angiotensin-aldosterone system, oxidative stress and endogenous digitalis in the brain / H. Takahashi, M. Yoshika, Y. Komiyama, M. Nishimura // *Hypertension Research.* – 2011. – V. 34, № 11. – P. 1147–1160.
20. Альдекеева А. С. Влияние повышенного потребления NaCl на изменение уровня экспрессии Mrnk NAP-22 в почках у крыс линии SHR / А. С. Альдекеева, Н. А. Корнева, Т. И. Зюбко // *Мед. академический ж-л.* – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 64–66.
21. Somova L. I. An experimental rat model of self-sensitive hypertension; biochemical and morphological parameters and sympathetic nervous system / L. I. Somova, M. L. Channa, M. S. Khan // *J. Safr. Vet. Assoc.* – 1999. – V. 70, № 1. – P. 14–17.
22. Dahl L. K. Effect of chronic excess salt in gestion experimental hypertension in the rat / L. K. Dahl, E. Shocov // *Can Med Ass J.* – 1964. – V. 90, № 4. – P. 155–166.
23. Парин В. В. Очерки клинической физиологии кровообращения / В. В. Парин, Ф. З. Меерсон. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1965. – 500 с.
24. Избыточное потребление поваренной соли при артериальной гипертензии: привычка или потребность / К. А. Мерзон, Т. Н. Логовеев, Л. Н. Щетинин, И. В. Приклонский // *Кардиология.* – 1983. – № 3. – С. 96–97.
25. Штрыголь С. Ю. Влияние избыточного потребления поваренной соли и санасола на уровень артериального давления, водно-солевой обмен и функции почек при патологии циркуляторного гомеостаза в эксперименте / С. Ю. Штрыголь, Т. Р. Гришина // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1992. – № 6. – С. 21–24.
26. Сокращение потребления натрия и снижение веса в лечении гипертензии у лиц пожилого возраста / Р. К. Whelton, L. J. Appel, M. A. Espeland [et al.] // *JAMA. Россия.* – 1999. – Т. 2, № 1. – С. 16–28.

27. Влияние циннаризина и алвитила на мозговой кровоток и высшую нервную деятельность на модели хронической церебральной ишемии / О. А. Громова, Т. Р. Гришина, А. В. Садин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – Т. 104, № 1. – С. 52–53.
28. Штрыголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах: монография / С. Ю. Штрыголь. – Харьков : Авеста-ВЛТ, 2007. – 360 с.
29. Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия / О. Н. Береснева, М. М. Парастаева, Г. Т. Иванова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 384–390.
30. Анализ патофизиологических моделей артериальной гипертензии у мелких лабораторных животных / Н. В. Кузьо, С. В. Тищенко, Н. Ю. Самойленко, В. В. Нифонтова // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2014. – Т. 14, Вип. 3 (47). – С. 210–213.
31. Blaustein M. P. Commentary: What is the link between vascular smooth muscle sodium pumps and hypertension? / M. P. Blaustein // Clin Exp Hypertens. – 1981. – № 3. – P. 173–178.
32. Hashimoto J. Central Hemodynamics and Target Organ Damage in Hypertension / J. Hashimoto // Tohoku J. Exp. Med. – 2014. – № 233. – P. 1–8.
33. Shah P. T. Dashing away hypertension: Evaluating the efficacy of the dietary approaches to stop hypertension diet in controlling high blood pressure / P. T. Shah, K. D. Maxwell, J. I. Shapiro // World J Hypertens. – 2015. – V. 23, № 5. – P. 119–128.
34. Takahashi H. The central mechanism underlying hypertension: a review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, the renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative stress and endogenous digitalis in the brain / H. Takahashi, M. Yoshika, Y. Komiyama, M. Nishimura // Hypertension Research. – 2011. – V. 34, № 11. – P. 1147–1160.
35. Marshall I. J. Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research / I. J. Marshall, C. D. Wolfe, C. McKeivitt. // BMJ (Clinical research ed.). – 2012. – V. 345, № 7867 – P. 345–359.

**Н. М. Серединська, М. А. Мохорт, В. С. Хоменко, К. С. Марченко-Толста,
Л. М. Киричок, О. М. Марченко**

Моделювання артеріальної гіпертензії шляхом тривалого сольового навантаження. Моніторинг функціонування серцево-судинної системи та динаміки інтегральних показників життєдіяльності в щурів (частина I)

Різні експериментальні моделі артеріальної гіпертензії (АГ) стали базисом для розробки засобів і методів її профілактики та лікування. Проведено науково-аналітичний огляд літератури й встановлено, що численні моделі АГ є досить нестабільними, потребують хірургічних втручань, наркотизації тварин, введення різних хімічних сполук, проявляються нетривалий час, призводять до загибелі тварин або потужної стресової реакції. За опрацювання наукової інформації та враховуючи результати власних досліджень, визначено, що численні моделі дозволяють досліджувати лише короткотривалий вплив лікарських засобів і спонукають враховувати можливу взаємодію з наркотичними засобами або сполуками, здатними призводити до підвищення артеріального тиску (АТ), зважати на стресорну реакцію тощо. Аналіз даних літератури засвідчив, що індукція гіпертензивної реакції зумовлена, власне, патологічними процесами, які викликають з метою підвищення АТ. Серед них патологія нирок, зміна гормонального статусу, психоемоційні розлади, порушення рефлекторних реакцій тощо. Окрему групу становлять генетично детерміновані моделі АГ. Застосування вищезазначених моделей АГ не повною мірою відповідає завданням фармакологічної науки, зокрема, щодо дослідження ефективності та безпечності нових й офіційних лікарських засобів з гіпотензивною дією, щодо вивчення взаємодії лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп на тлі АГ та коморбідних станів, асоційованих з АГ, щодо вивчення механізмів дії ліків. Обґрунтована доцільність розробки нової моделі АГ, індукованої тривалим сольовим навантаженням. Розробка такої моделі базується на ролі натрію хлориду в функціонуванні життєво важливих органів і систем та в генезі АГ й її судинних порушень. Передбачається, що нова модель АГ буде формуватися впродовж терміну, що перевищує описаний в літературі – 21 добу. Висловлено припущення, що саме така модель АГ сприятиме поглибленню знань щодо механізмів розвитку АГ, буде стабільною, стійкою, дозволить досліджувати тривалий вплив лікарських засобів на різних етапах розвитку гіпертензії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, моделі, сольове навантаження, серцево-судинна система, інтегральні показники

**Н. Н. Серединская, Н. А. Мохорт, В. С. Хоменко, Е. С. Марченко-Толстая,
Л. М. Киричок, О. Н. Марченко**

Моделирование артериальной гипертензии путем длительной солевой нагрузки. Мониторинг функционирования сердечно-сосудистой системы и динамики интегральных показателей жизнедеятельности у крыс (часть I)

Разные экспериментальные модели артериальной гипертензии (АГ) стали базисом для разработки средств и методов ее профилактики и лечения. Проведен научно-аналитический обзор

литературы и установлено, что многочисленные модели АГ весьма нестабильны, требуют хирургических вмешательств, наркотизации животных, введения разных химических соединений, проявляются кратковременно, приводят к гибели животных или к мощной стрессорной реакции. При обработке научной информации, а также анализируя результаты собственных исследований, было установлено, что многие модели АГ позволяют исследовать только недлительное влияние лекарственных препаратов, заставляя при этом принимать во внимание возможное взаимодействие с наркотическими средствами или соединениями, приводящими к повышению артериального давления (АД), учитывать стрессорную реакцию и т. д. Анализ данных литературы свидетельствует, что индукция гипертензивной реакции обусловлена, собственно, патологическими процессами, которые вызывают с целью повышения АД. Среди них патология почек, изменение гормонального статуса, психоэмоциональные нарушения, изменения рефлексорных реакций и др. Отдельную группу представляют генетически детерминированные модели АГ. Использование вышеуказанных моделей АГ не в полной мере отвечает задачам фармакологической науки, в частности, относительно исследования эффективности и безопасности новых и официальных лекарственных средств с гипотензивным действием, изучения взаимодействия препаратов разных фармакотерапевтических групп на фоне АГ и коморбидных состояний, ассоциированных с АГ, изучения механизмов действия лекарств. Обоснована целесообразность разработки новой модели АГ, индуцированной длительной солевой нагрузкой. Разработка такой модели основывается на роли натрия хлорида в функционировании жизненно важных органов, систем и в генезе АГ. Предполагается, что новая модель АГ будет формироваться в течение срока, который превышает описанный в литературе – 21 сутки. Высказано предположение, что именно такая модель АГ будет способствовать углублению знаний о механизмах развития АГ, будет стабильной, стойкой, позволит исследовать длительное влияние лекарственных препаратов на разных этапах развития гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, модели, солевая нагрузка, сердечно-сосудистая система, интегральные показатели

N. M. Seredinska, M. A. Mokhort, V. S. Khomenko, K. S. Marchenko-Tolsta, L. M. Kirichok, O. M. Marchenko

Modeling of arterial hypertension by prolonged salt loading. Monitoring of the functioning of the cardiovascular system and the dynamics of integral vital signs in rats (Part I)

Various experimental models of arterial hypertension (AH) became the basis for developing medicines and methods for its prophylaxis and treatment. A scientific and analytical review of the literature was carried out and it was found that numerous models of hypertension are highly unstable, require surgical interventions, narcotization of animals, the introduction of various chemical compounds, occur for a short time, lead to death of animals or a powerful stress reaction. While processing scientific information, as well as analyzing the results of our own research, it was found that many models of hypertension permit to investigate only short-term effects of drugs, make it necessary to take into account the stress response and the possible interaction with narcotic drugs or compounds that lead to an increase in blood pressure, etc. The analysis of literature data has shown that the induction of hypertensive reaction is due, in fact, to pathological processes that cause to increase arterial pressure. Among them, kidney pathology, changes in hormonal status, psycho-emotional disorders, reflex reactions, etc. A separate group consists of genetically determined models of hypertension. Application of the above-mentioned AH models is not fully consistent with the tasks of pharmacological science, in particular, with regard to the study of the efficacy and safety of new and official drugs with antihypertensive effect, to study the interaction of drugs of various pharmacotherapeutic groups against the background of AH and comorbid states associated with AH, to study the mechanisms action of drugs. The expediency of developing a new model of hypertension induced by long salt load was substantiated. The development of such a model is based on the role of sodium chloride in the functioning of vital organs and systems and in the genesis of hypertension and its vascular disorders. It is assumed that the new model of AH will be formed over a period that exceeds the one described in the literature – 21 days. It is suggested that this type of AH model will contribute to the deepening of knowledge about mechanisms of AH development, will be stable and will allow to study the long-term influence of drugs on different stages of hypertension.

Key words: arterial hypertension, models, salt load, cardiovascular system, integral indicators

Надійшла: 25 лютого 2019 р.

Контактна особа: Серединська Н. М., ДУ «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057.
Тел: + 38 0 44 456 42 56.