

Модели артериальной гипертензии. Спонтанно-гипертензивные крысы

Д.А. Журавлев

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий», сектор истории медицины, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий», ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: demetrio_s@mail.ru (Журавлев Д.А. — к.и.н., ведущий научный сотрудник сектора истории медицины).

Ключевые слова: экспериментальная гипертензия, спонтанно-гипертензивные крысы, эссенциальная гипертензия.

Hypertension models. Spontaneously hypertensive rats

D.A. Zhuravlyov

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Medical History Department, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: demetrio_s@mail.ru (Zhuravlyov Dmitry, PhD).

Key words: experimental hypertension, spontaneously hypertensive rats, essential hypertension.

Выдающийся отечественный терапевт Георгий Федорович Ланг в середине прошлого столетия впервые сформулировал центрогенно-нервную гипотезу патогенеза гипертонической болезни. Впоследствии она нашла многочисленные подтверждения в работах отечественных и зарубежных исследователей [1]. Вместе с тем до настоящего времени молекулярно-генетические механизмы стойкого повышения артериального давления при гипертонической болезни у человека изучены сравнительно мало. Результаты, полученные в условиях эксперимента на моделях артериальных гипертензий, обусловленных раздражением или исключением различных отделов мозга, введением вазоактивных веществ, деафферентацией каротидных синусов и дуги аорты и так далее, достаточно далеки от патологии человека. В связи с этим даже их осторожная экстраполяция на практическую кардиологию нередко вызывает возражения клиницистов. Прогресс в изучении роли наследственно обусловленных нарушений вегетативной регуляции артериального давления в развитии первичной гипертензии произошел после появления в лабораторной практике линии крыс с генетически обусловленной артери-

альной гипертензией. В литературе линия этих крыс получила название SHR (spontaneously hypertensive rat) (спонтанно-гипертензивные крысы). Она была получена в 1963 году японскими исследователями К. Окамото и К. Аоки в Медицинской школе г. Киото.

В 1954 г. Н. Александер сообщил о существовании особой линии кроликов с наследственной спонтанной гипертензией (НСГ), однако данная работа не встретила широкого отклика. Меньше чем десятилетие спустя, в 1963 году, появилась публикация К. Окамото и К. Аоки, к которой уже были прикованы взоры многих исследователей.

Моделируя болезнь или синдром на животных, исследователь решает синтетическую задачу, так как стремится, чтобы картина экспериментальной болезни была как можно ближе к существующей в клинической практике нозологической форме. Адекватной моделью болезни может считаться модель, воспроизводящая главный механизм, ответственный за развитие симптомов данной болезни у людей. Так, например, проведенные в начале XX века эксперименты Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова с кормлением кроликов холестерином

послужили первым научным доказательством важной роли гиперхолестеринемии в развитии. Вместе с тем без аналитических экспериментов, осуществленных через 65 лет Дж. Голдштейном и М. Брауном, сама по себе модель, указывая на связь холестерина и атеросклероза, еще не давала исчерпывающих сведений о механизмах этой взаимосвязи.

Модель никогда не бывает идентичной реальному объекту. При ее создании всегда не учитываются какие-либо уже известные стороны реальности. Адекватность каждой из моделей того или иного заболевания относительна. Отражая одни аспекты заболевания, модели могут быть лишены других черт, присущих реальной болезни.

К моменту получения линии крыс со спонтанной гипертензией исследователи уже располагали достаточным набором методик, позволяющих моделировать вторичные (или симптоматические) гипертензии. В частности, были известны модели солевой, ликвородинамической, стрессорной и вазоренальной гипертензии. В то же время эссенциальная гипертензия, имеющая в своей основе множественные генетические дефекты с наслаивающимися на них влияниями факторов внешней среды,

долгое время оставалась лишеной адекватной экспериментальной модели.

И только когда К. Окамото и К. Аоки удалось вывести чистую линию крыс SHR, спонтанно развивающих хроническую гипертензию без каких-либо предшествующих первичных заболеваний, стало ясно, что патофизиология приблизилась к пониманию сути эссенциальной гипертензии у человека.

Оказалось, что и стресс, и солевая диета, и нефропатия — лишь факторы риска, которые могут в той или иной степени ускорить формирование первичной гипертензии, зависящей, однако, от первичного наследственного системного дефекта, изначально присутствующего у крыс линии SHR. Согласно одной из гипотез, механизмы повышения артериального давления у крыс линии SHR включают наследственные дефекты натриевых и кальциевых ионных каналов, локализованных в мембране гладких миоцитов стенки резистивных артерий. Вследствие этого значительно возрастает тонус гладких миоцитов стенки мелких артерий и повышается их чувствительность к прессорным стимулам. С другой стороны, в некоторых работах показано, что в повышении артериального давления у крыс линии SHR может принимать участие нарушение механизмов прессорного натрийуреза, то есть ослабление компенсаторного ответа на повышение артериального давления со стороны почек.

Аналогичный системный дефект и сходные проявления были обнаружены в начальной стадии гипертонической болезни у пациентов с эссенциальной гипертензией. Таким образом, целостное представление о механизмах болезни в патофизиологии создается на основе ее адекватного моделирования. При этом отдельные модели могут быть, как это иллюстрируется историей экспериментальной гипертензии, последовательными ступенями приближения к той модели, которая вскрывает основную этиологический фактор либо главное звено патогенеза.

Линия SHR была выделена путем скрещивания самцов крыс, имеющих

высокое артериальное давление, с самками, имеющими слегка повышенное артериальное давление [3]. Далее путем инбридинга с постоянным отбором животных, имеющих повышенный уровень артериального давления, была получена собственно линия SHR [4]. По динамике повышения артериального давления, морфологическим изменениям в сердце и сосудах, а также вторичным изменениям в органах-мишенях течение артериальной гипертензии у этих животных довольно близко к развитию гипертонической болезни у человека. В качестве контроля к крысам линии SHR, как правило, используют линию WKY (Wistar-Kyoto), как нормотензивную контрольную линию. В результате дополнительных экспериментов были созданы сублинии, характеризующиеся еще более выраженным повышением артериального давления и в силу этого подверженные развитию геморрагического инсульта (SHR-SP, от англ. «stroke prone»). В настоящее время НСГ получена некоторыми авторами и у крыс других линий, в частности, GH — в Новой Зеландии; LH — во Франции; MHS — в Италии [5-6].

Стойкое повышение артериального давления (среднее артериальное давление в пределах 190-200 мм рт. ст.) наблюдается у крыс линии SHR в возрасте 12 недель. Как уже указывалось выше, развитие гипертензии у крыс линии SHR связывают с нарушением функции от 1 до 6 генов, участвующих в регуляции артериального давления,

У крыс линии SHR наблюдается достоверное увеличение общего периферического сопротивления сосудов, которое связано главным образом с повышением тонуса симпатической нервной системы и вторичной гиперплазией гладкомышечных клеток сосудистой стенки, сопровождающейся повышением их чувствительности к катехоламинам.

Одним из дополнительных факторов, способствующих развитию гипертензии у крыс линии SHR, является уменьшение числа почечных клубочков, сопровождающееся уменьшением скорости клубочковой фильтрации. Также установлено, что для крыс линии SHR характерна

выраженная эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся в виде парадоксального усиления синтеза таких вазоконстрикторов, как простагландин H₂ и тромбоксан A₂, в ответ на увеличение напряжения сдвига.

Эксперименты на лабораторных животных оказали большую помощь в изучении механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку прямые исследования возможны далеко не всегда, а порой и этически недопустимы. Использование экспериментальных генетических моделей гипертонической болезни является широко распространенным приемом в проводимых в последние десятилетия исследованиях.

Модели артериальной гипертензии, в основе которых лежит НСГ у крыс, используются учеными всего мира. Японские линии крыс SHR в настоящее время считаются наилучшей моделью эссенциальной гипертензии человека и применяются для изучения ее патогенеза и разработки новых подходов к лечению.

Автор выражает благодарность д.м.н., директору Института экспериментальной медицины ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий» Михаилу Михайловичу Галагудза.

Литература

1. Мясников А.Л. Патогенез гипертонии // Гипертония военного времени. — Л.: МСУ ВМФ, 1945. — С. 4-16.
2. О методах патологической физиологии [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://meditsina-info.ru/content/view/39/1>.
3. Dmitrieva R.I., Hinojos C.A., Boerwinkle E. et al. Hepatocyte nuclear factor 1 and hypertensive nephropathy [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://hyper.ahajournals.org>.
4. Okamoto K., Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats // Jpn. Circ. J. — 1963. — Vol. 27. — P. 282-293.
5. Маркель А.Л., Дымшиц Г.М., Шмерлинг М.Д., Якобсон Г.С. Гены, стресс, гипертония // Бюлл. Сибирского отд-ния Рос. акад. Мед. наук. — 2002. — Апрель — июнь. — № 2. — С. 36.
6. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. — М.: Медицина, 1987. — 130 с.
7. Изучение эффективности фармакологических средств, нормализующих артериальное давление на крысах линии SHR [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.ipharm.sp.ru/farm%20m_serdechinosud.%20sistema.htm.

«Артериальная гипертензия» — научно-практический журнал, посвященный широкому спектру современных проблем артериальной гипертензии — от фундаментальных исследований патологических процессов до результатов клинических испытаний новых лекарственных средств и рекомендаций для кардиологов.

В журнале имеются следующие разделы: 1) передовые и редакционные статьи; 2) оригинальные статьи; 3) обзоры и лекции; 4) рекомендации для практического врача; 5) дискуссии; 6) краткие сообщения; 7) исторические очерки в разделе «Кунсткамера»; 8) информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов; 9) реклама.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Артериальная гипертензия» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

ПРАВИЛА ПОДАЧИ РУКОПИСЕЙ

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Оформление рукописи

Статьи представляются в редакцию в двух экземплярах, напечатанных на одной стороне белой непрозрачной бумаги формата А4 (210 × 297 мм). Текст должен быть напечатан через 2 интервала, черно-белым шрифтом «Times New Roman» (шрифт 14), с полями: сверху — 20 мм, слева — 30 мм, справа — 10 мм, снизу — 25 мм; а также на электронных носителях или по электронному адресу ag_journal@mail.ru. Все страницы должны быть последовательно пронумерованы. Рукопись оригинальных статей (и кратких сообщений) должна включать в себя следующие разделы: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) список литературы; 9) иллюстрации; 10) подписи к рисункам; 11) таблицы.

Титульный лист печатается на отдельной странице и включает: ФИО, должность и ученую степень автора (всех соавторов), место (места) выполнения работы и подписи всех авторов (заверяющие согласие на научное и литературное редактирование статьи и передачу редакции журнала прав на статью в отредактированном виде). В нижней части этого листа следует указать ФИО, полный почтовый адрес, телефон, факс и e-mail автора, с которым редакция будет поддерживать контакт. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

Резюме (Abstract) на русском и английском языках объемом не более 200 слов, включающее ФИО авторов и место выполнения работы, ключевые слова (не более 5). Резюме оригинальной статьи должно включать разделы: актуальность (необязательно) (Background), цель исследования (Objective), материалы и методы (Design and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion).

Список литературы составляется в соответствии с ГОСТ РФ 7.0.5–2008 «Библиографическая ссылка» в порядке цитирования, на отдельной странице. Фамилии иностранных авторов в тексте даются в оригинальной транскрипции (в случае, когда число авторов превышает 3, используются формулировки

«et al.» и «и соавт.»). Ссылки на литературу, цитируемую в тексте статьи, даются нумерацией арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [1]).

Таблицы. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер (арабскими цифрами) и название (без сокращений). Таблицы должны располагаться в порядке упоминания в статье (в тексте дается указание, например, табл. 1). Все графы в таблице должны иметь заголовок; все сокращения — расшифрованы в конце таблицы.

Рисунки должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги, а также в электронном виде в форматах *.tif, *.psx, *.bmp (Excel, PowerPoint, Word для графиков и диаграмм). Размер фотографий 9 × 12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подпись под рисунком. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается место (в тексте дается указание, например, рис. 1).

Для оригинальной статьи суммарный объем (все разделы) не должен превышать 15 страниц (бумага А4), напечатанных через 2 интервала; для краткого сообщения — 4 страниц; число иллюстраций — не более 3, количество цитированных источников — не более 15. Объем и оформление других видов работ (обзор, лекции или иное) согласуется с редакцией заранее.

В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Все аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий общеизвестных метрических единиц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять принятые работы.

Направление в редакцию работ, уже переданных в другие издания или напечатанных в них, не допускается. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются. Рукописи, оформленные с нарушением правил, редакцией не рассматриваются.

Оформленные в соответствии с настоящими правилами рукописи следует направлять по адресу: 197341 Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий»
Редакция журнала «Артериальная гипертензия».
Тел./факс +7 (812) 702-37-56.
Текущую информацию по журналу можно получить на сайте ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова: www.almazovcentre.ru