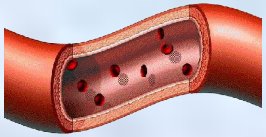
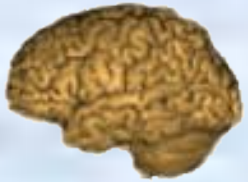
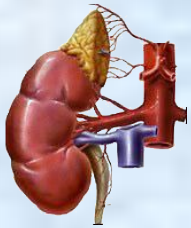
Экспериментальные модели артериальной гипертензии

Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии

Сердце		Увеличение постнагрузки на ЛЖ→ гипертрофия ЛЖ	**Инфаркт миокарда**
Кровеносные сосуды		Баротравма интимы → эндотелиальная дисфункция	**Атеросклероз, гиалиноз**
Головной мозг		Срыв ауторегуляции → гиперперфузия → отек	**Гипертензивная энцефалопатия, инсульт**
Сетчатка глаза		Повреждение сосудов → ангиоретинопатия	**Ухудшение зрения, слепота**
Почка		Срыв ауторегуляции → баротравма капилляров клубочков → некроз клубочков	**Нефроангиосклероз, почечная недостаточность**

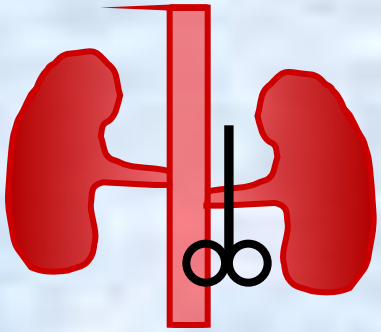
Основные варианты моделирования артериальной гипертензии в эксперименте

1. Почечная гипертензия (вазоренальная, ренопаренхиматозная);
2. Эндокринная гипертензия;
3. Нейрогенная гипертензия;
4. Психогенная гипертензия;
5. Генетические модели;
6. Фармакологические модели

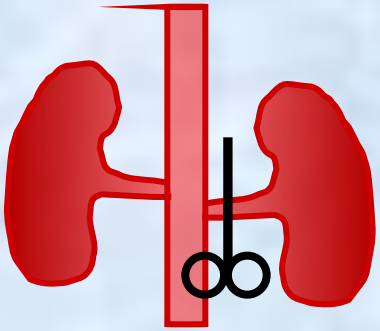
Варианты моделирования вазоренальной гипертензии

Harry Goldblatt (1891-1977)

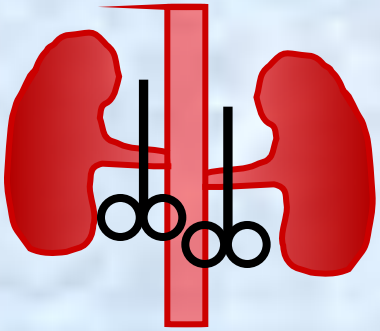
<u>«Две почки, один зажим»:</u> ↑ ренин, ↑ ангиотензин II → ↑↑ ОПСС → ↑↑ АД



<u>«Одна почка, один зажим»:</u> нарушение экскреции Na^+ и H_2O → ↑↑ ОЦК → ↑↑ АД



<u>«Две почки, два зажима»:</u> см. предыдущий



Крысы со спонтанной гипертензией (spontaneously hypertensive rats)

1. Исторически первая генетическая модель гипертензии (Okamoto, Aoki, 1966);
2. Получена путем скрещивания крыс линии Wistar, имеющих повышенный уровень АД;
3. Стабильно повышенный уровень АД достигается у животных около 12 нед.;
4. Среднее АД составляет 190-200 мм рт. ст. (у здоровых животных – 115-130 мм рт. ст.);
5. Наиболее широко используемая модель гипертензии

Параллели между экспериментальными моделями и клиническими формами гипертензии

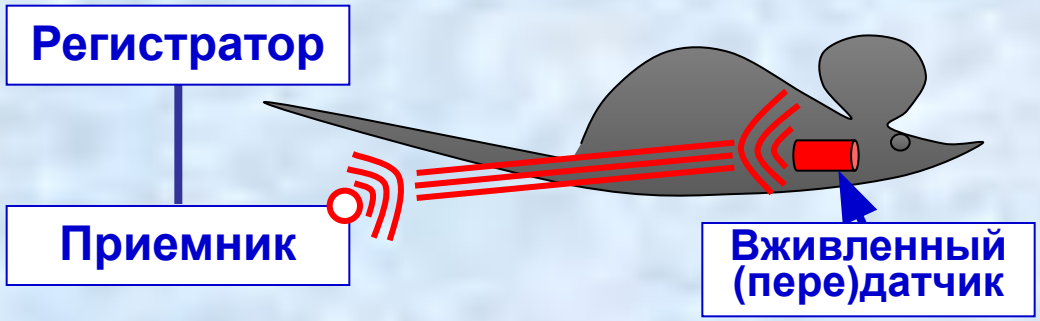
Экспериментальная модель	Клиническая форма
Спонтанная гипертензия (SHR)	Гипертоническая болезнь
«Две почки, один зажим»	Стеноз почечной артерии (атеросклероз)
Удаление почки (уменьшение массы почки)	Ренопривная гипертензия
Введение глюкокортикоидов	Синдром Кушинга
Введение минералокортикоидов	Первичный гиперальдостеронизм

Методы регистрации АД в эксперименте

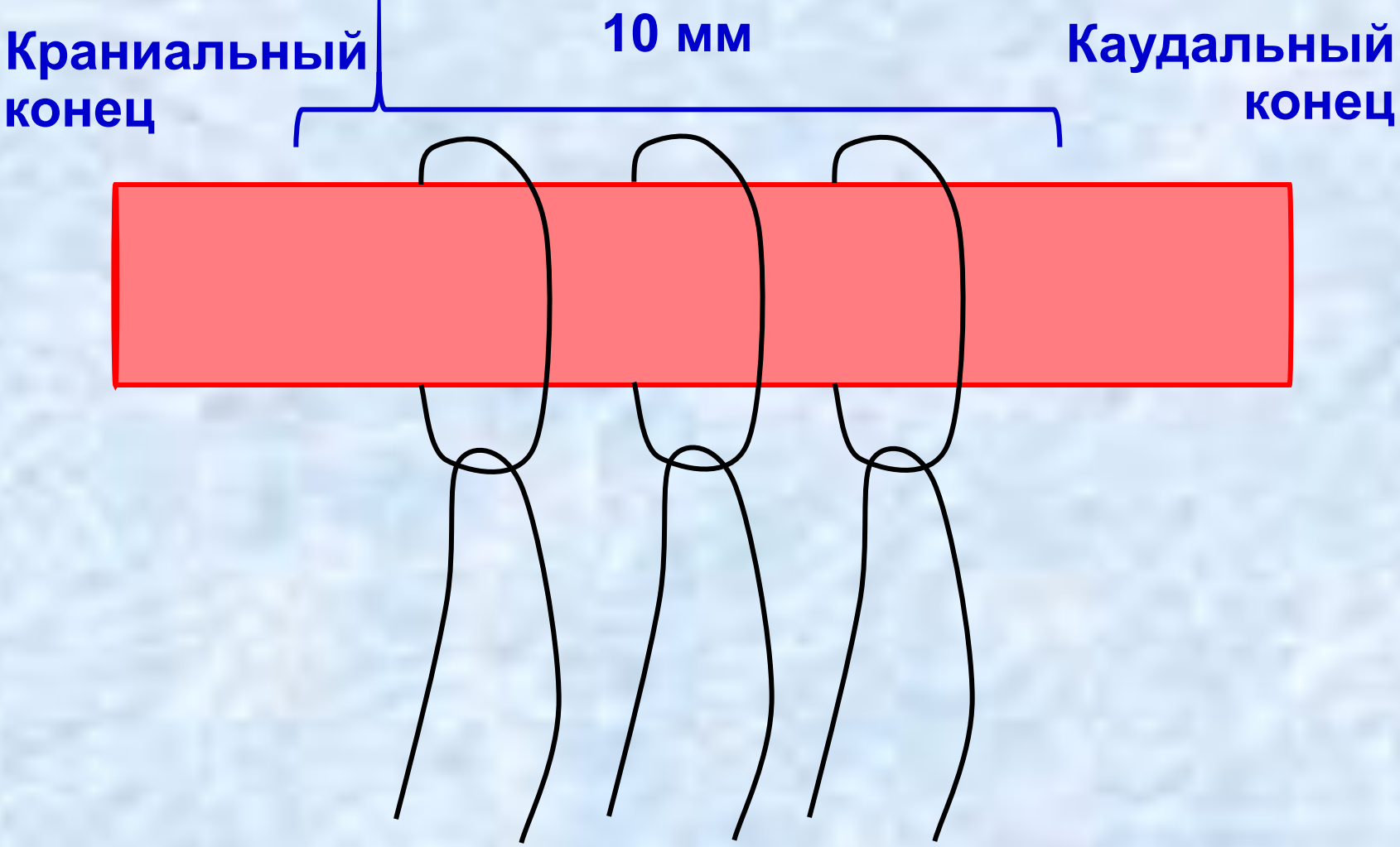
1. Прямой (кровавый)

2. Непрямой (неинвазивный)

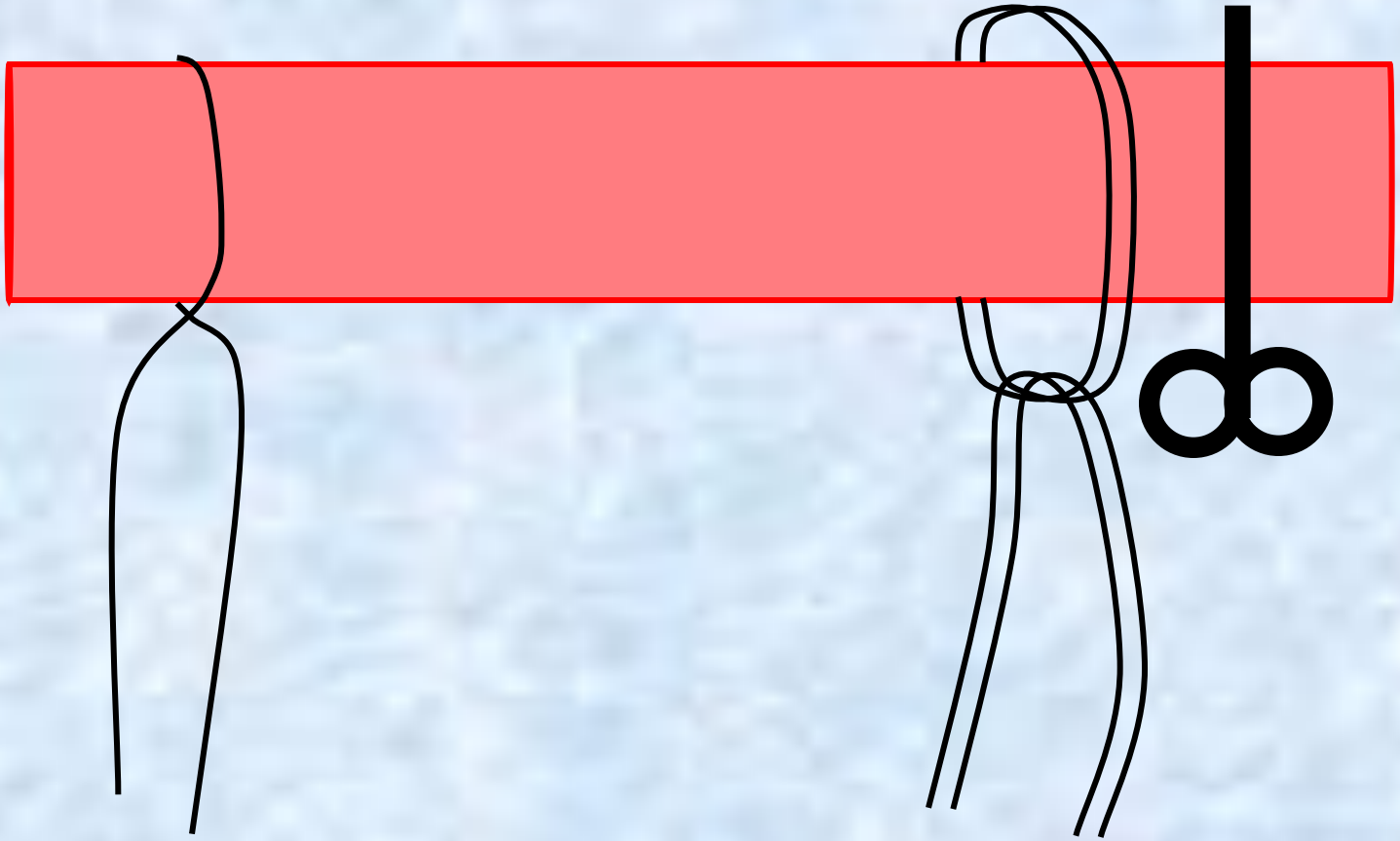
3. Телеметрический (дистанционный)



Методика катетеризации сонной артерии крысы: *выделение артерии и наложение лигатур*

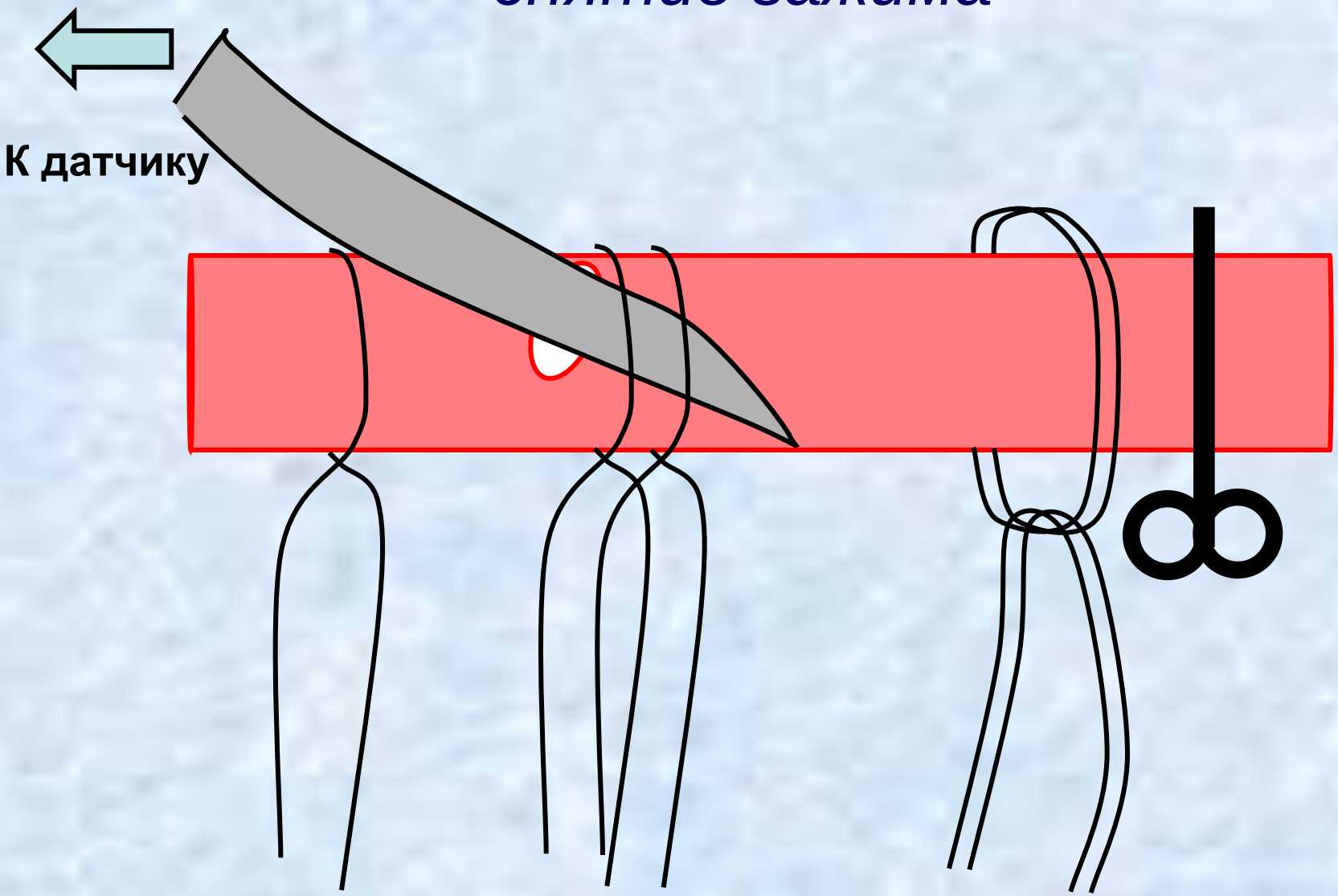


Методика катетеризации сонной артерии крысы: *перевязка краниальной лигатуры и наложение зажима на каудальный отдел*



Методика катетеризации сонной артерии крысы: *пункция артерии и введение катетера*

Методика катетеризации сонной артерии крысы: *фиксация катетера и снятие зажима*



Основные преимущества использования неинвазивного метода Короткова в экспериментальных целях

- Отсутствие влияния анестезии на величину АД
- Возможность серийных измерений АД в ходе хронического эксперимента
- Возможность одномоментного измерения АД у нескольких животных (многоканальные измерители)
- Отсутствие хирургического вмешательства и сопряженного с ним иммуновоспалительного ответа
- Сравнительная дешевизна метода (например, в сравнении с телеметрией)
- Практически полное совпадение получаемых данных с результатами инвазивного измерения («золотым стандартом»)

Современный аппаратный комплекс для неинвазивного изменения АД у мелких лабораторных животных

Основные элементы аппаратного комплекса для неинвазивного изменения АД (1)

Хвостовые манжеты различных диаметров (мышь, крыса)

Датчик пульсаций, размещаемый на хвосте животного дистальнее манжеты

Существуют 3 варианта датчиков:

- Фотоплетизмографические
- Пьезоплетизмографические
- Волюметрические (оптимальные)

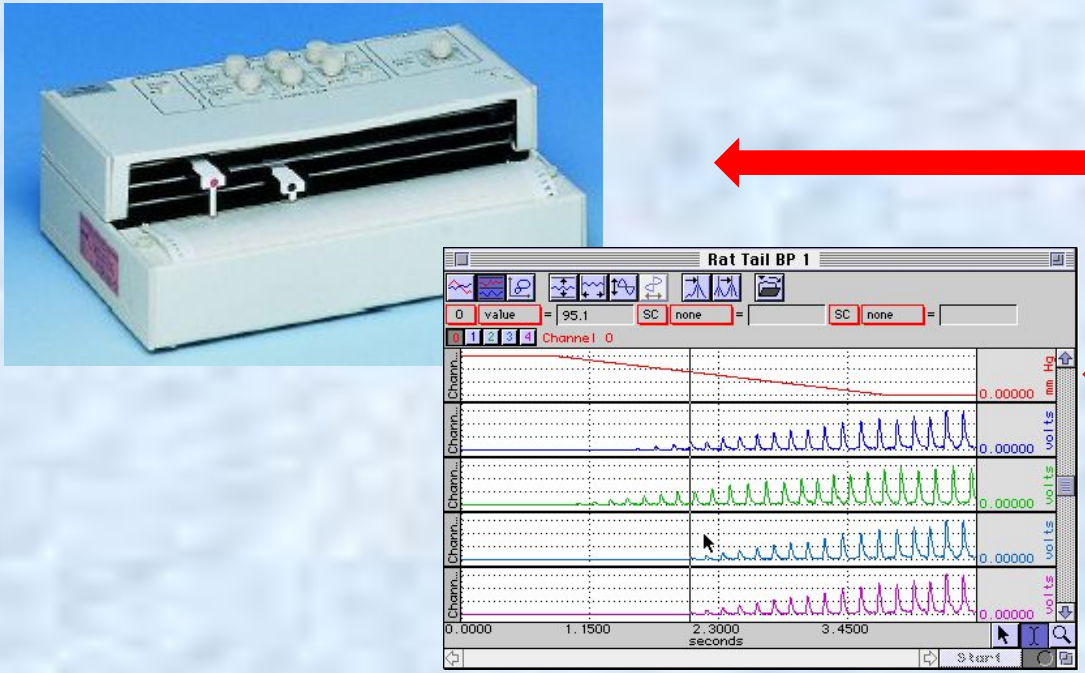
Основные элементы аппаратного комплекса для неинвазивного изменения АД (2)

Контрольный блок, к которому присоединяется хвостовая манжета и датчик пульсаций. Содержит автоматический насос, усилитель и преобразователь. Позволяет мониторировать величину АД

Цилиндрическая клетка, служащая для ограничения движений животного

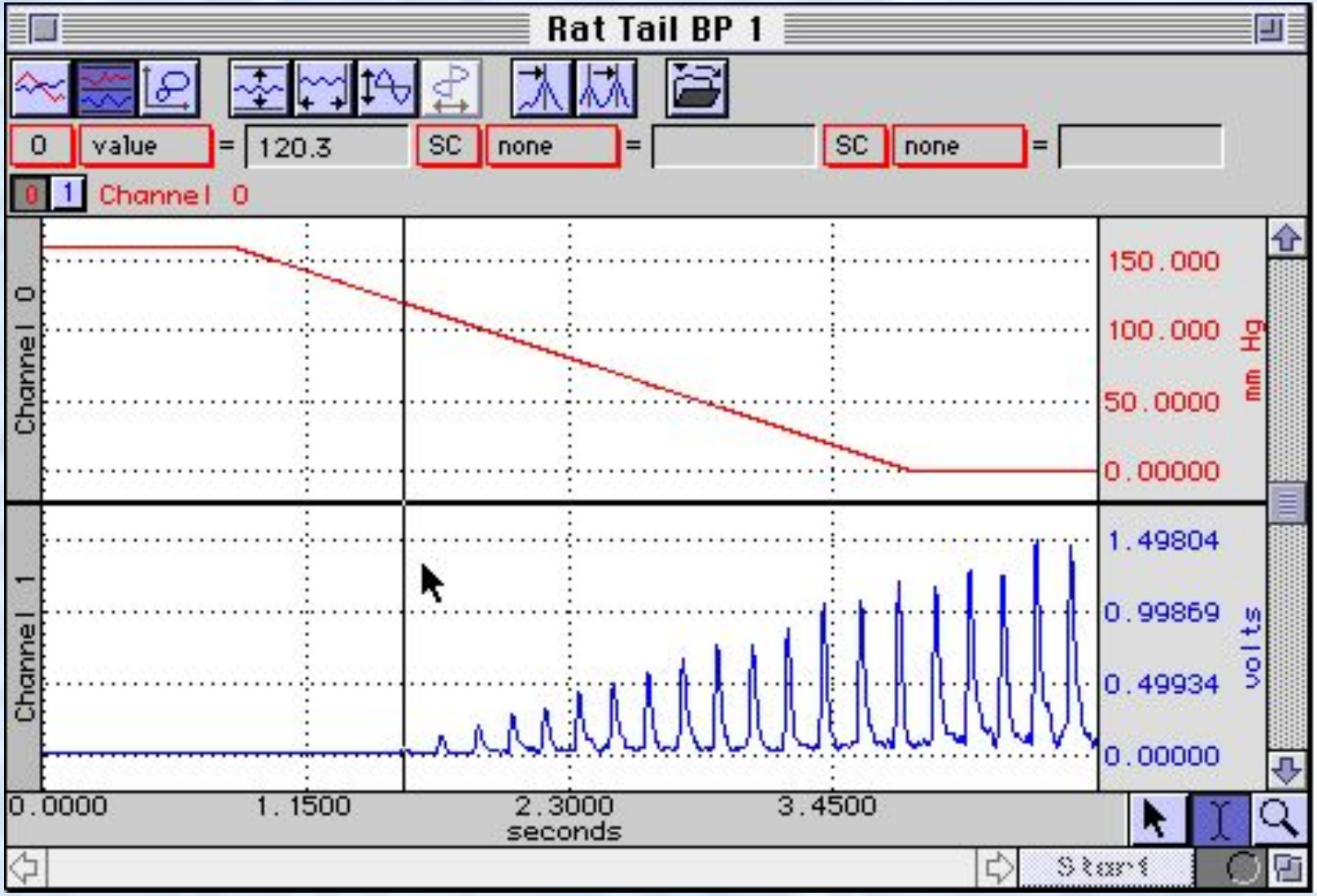
Основные элементы аппаратного комплекса для неинвазивного измерения АД (3)

Устройства для подогрева и повышения температуры тела животного

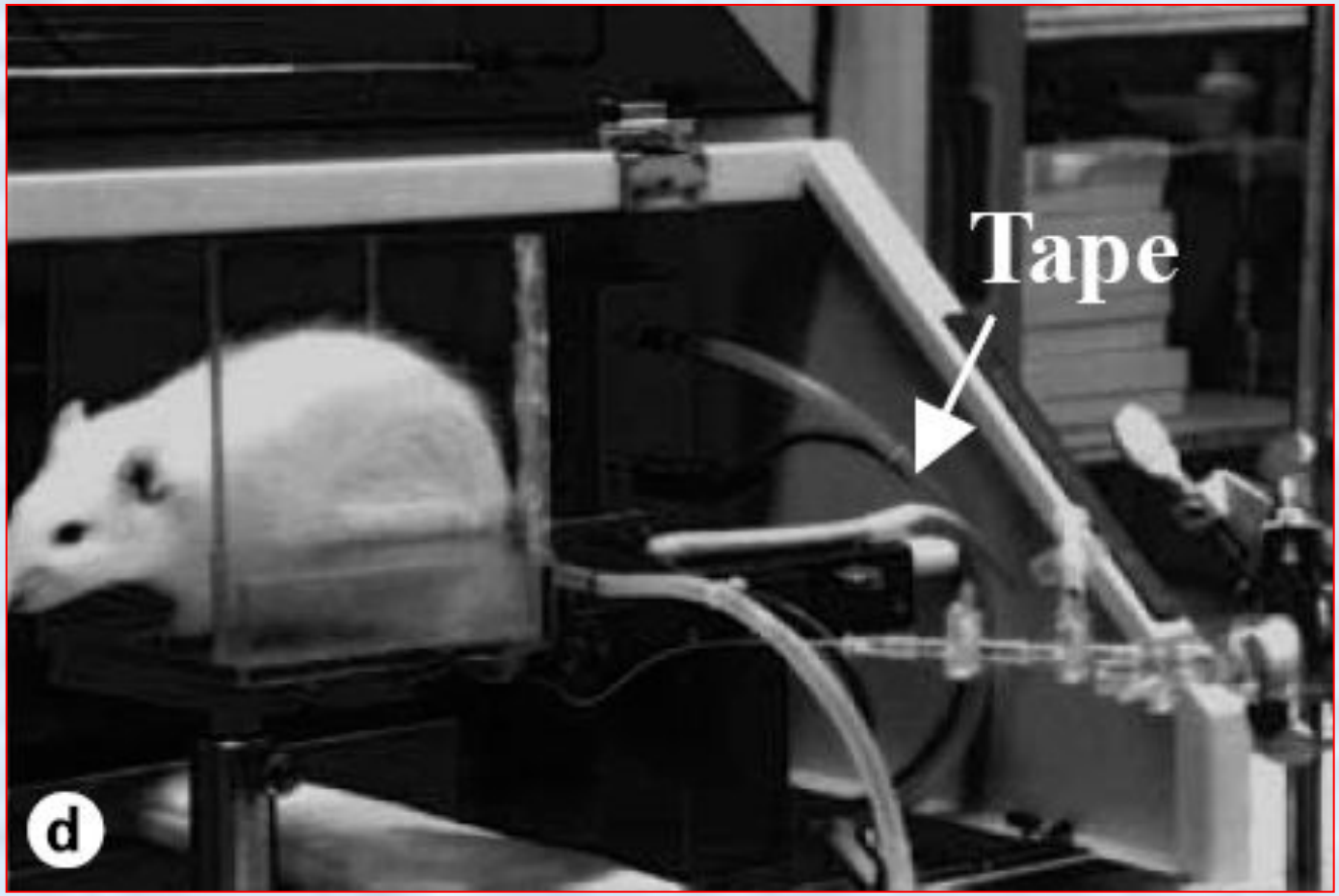


Дополнительные средства регистрации (самописец, компьютерный ввод данных)

Пример оценки систолического АД у крысы программным методом с использованием способа Короткова



Использование аппаратного комплекса в эксперименте для регистрации артериального давления

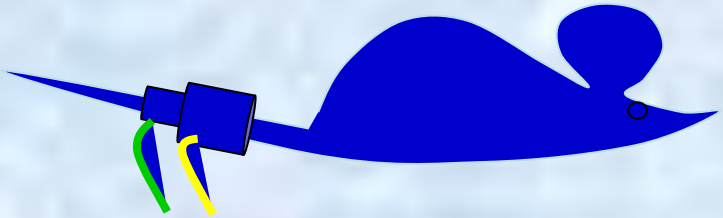


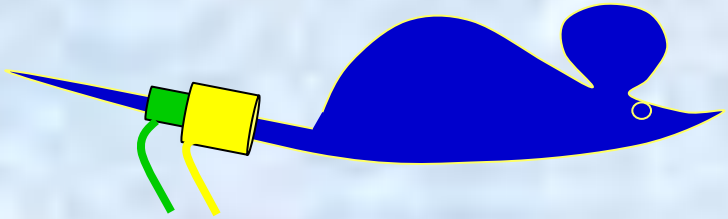
Основные технические характеристики современных неинвазивных измерителей давления

- Использование волюметрического датчика позволяет осуществлять одновременную регистрацию 6 следующих показателей: систолического, диастолического и среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений, объема крови в хвосте и объемной скорости кровотока в хвосте
- Максимальное измеряемое давление – 300 мм рт. ст.
- Время, необходимое для одного цикла измерения – 20 – 45 секунд
- Воспроизводимость измерения в пределах 1- 2,5 %

Задачи, для решения которых используется метод неинвазивного измерения АД в эксперименте (1)

1. **Доклиническая оценка эффективности гипотензивных фармакологических препаратов (Tilma de Richelieu L et al., Am J Physiol, 2005)**
2. **Изучение роли отдельных генов и их полиморфизмов в механизмах развития артериальной гипертензии (АГ) (Chen J et al., J Genet, 2005)**
3. **Контроль величины АД в экспериментальных моделях артериальных гипертензий (SHR, SHR-SP и др.) (Hu CT et al., Life Sci, 2005)**



Задачи, для решения которых используется метод неинвазивного измерения АД в эксперименте (2)

4. Разработка новых экспериментальных моделей АГ (н-р, при эклампсии) (Omatsu K et al., Semin Thromb Hemost, 2005)
5. Изучение особенностей фармакотерапии АГ при наличии сопутствующих заболеваний (н-р, сахарного диабета) (Ibrahim MA et al., Life Sci, 2005)
6. Оценка значимости модифицируемых факторов в патогенезе АГ (н-р, ожирения, гиподинамии) (Masineni SN et al., Am J Hypertension, 2005)