

# RATLARDA DENEYSEL HİPERTANSİYON MODELLERİ

## 16 BÖLÜM

Duygun ALTINTAŞ AYKAN

Hipertansiyon genetik, diyet ve çevresel faktörlerin kan basıncındaki kronik artışa katkıda bulunmaları nedeniyle incelenmesi zor bir hastalıktır. Esansiyel hipertansiyon renovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, feokromositoma, hiperaldosteronizm veya sekonder hipertansiyonun diğer nedenleri veya Mendelian monojenik formların bulunmadığı yüksek kan basıncı olarak tanımlanır. Tüm hipertansiyon formlarının % 95'ini oluşturmasına rağmen esansiyel hipertansiyonun etyolojisi net değildir. İnsan verileri ve hayvan çalışmaları, hipertansiyonun sıklıkla aşırı aktif sempatik sinir sisteminden ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki (RAAS) dengesizlikten kaynaklandığını göstermektedir (1).

Hipertansiyonun patofizyolojisinde birçok etkenin yer alması sebebiyle hipertansiyon araştırmaları için farklı hayvan çalışması modelleri geliştirilmiştir (2). Seçilecek olan model, patofizyolojik, hemodinamik ve biyokimyasal açıdan oluşturulan hipertansiyonu klinik verilere uygun olarak yansıtmalıdır (2).

### ENDOKRİN KAYNAKLI HİPERTANSİYON MODELLERİ

#### Deoksikortikosteron asetat (DOCA)- Tuzu ile Oluşturulan Hipertansiyon Modeli

Deoksikortikosteron asetat (DOCA)-tuzu modeli ilk olarak 1970'lerde hipertansiyonu incelemek için kullanılmıştır. Bu modelde, sıçanlara 20 ila 150 mg/kg arasında DOCA uygulanır. Bu, böbrek tarafından daha fazla miktarda sodyum ve suyun yeniden emildiği, renal sodyum kullanımının dengesizliğine yol açar ve hipervolemeye neden olur (3,4). Ek olarak, bu modelde içme suyunda % 0.6-1 NaCl içeren yüksek tuzlu diyet ve genellikle hipertansiyon başlangıcını arttırmak için tek taraflı nefrektomi birlikte uygulanır (3,5,6).

Tuz duyarlılığı normotansif popülasyonun % 26'sında ve hipertansif popülasyonun % 51'inde kanıtlanmış olmakla beraber, bu elementin hipertansiyon gelişimine yatkın kişilerde önemli bir gösterge olabileceği aşıkardır (7). Anjiyotensinogeni anjiyotensin (Ang)-I'e dönüştüren bir enzim olan renin, tuza duyarlı popülasyonda düşük bulunmuştur (8). Bu önemlidir, çünkü aynı durum DOCA tuzu verilen hayvanlarda da gözlemlenir. Dolayısıyla bu modelin sadece yük-

rak üretilmiştir. Spontan hipertansif sıçanlarda, hipertansiyon geliştikten sonra Toll-like reseptör 2 (TLR2), TLR4 ve Nükleer Faktör kappa B (NFkB) ekspresyonunun artmış olduğu, ve kan basıncını, inflamasyonu ve vasküler reaktiviteyi azaltan TLR4 aktivasyonunun inhibe edilmiş olduğu saptanmıştır (57, 58).

Spontan hipertansif sıçanlar ayrıca, aktifleştirilmiş monositlerin, makrofajların ve granülositlerin seviyelerinin yükselmesi nedeniyle inme riskinde bir alevlenme gösterir (59). Spontan hipertansif sıçanlarda yüksek olan immün aktivitenin başka bir kanıtı, bu sıçanlardan türetilen kemik iliğinin kontrol grubuna aktarıldığında onlarda kan basıncını arttırmasıdır. Spontan hipertansif sıçanlarda monosit / makrofaj infiltrasyonu için gereken majör kemokin Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1) ve kemokin reseptörü 2 (CCR2) ekspresyonu artar (60). Yapılan çalışmalar, spontan hipertansiyon gelişiminden önce, spontan hipertansif sıçanların bağışıklık sisteminin nikotinik / kolinerjik modülasyonunu azalttığını bildirmiştir (61).

Çalışmalar, nikotin aracılı makrofajların renal infiltrasyonunun spontan hipertansif sıçanlarda prehipertansif dönemde hipertansiyonu uyandırabildiğini göstermiştir (62). Öte yandan, spontan hipertansif sıçanlardaki T hücrelerinin azaltılması ve timik fonksiyonun düzeltilmesinin hipertansiyon gelişimini baskıladığı bildirilmiştir (63).

### **Sınırdaki Hipertansif Sıçan Modeli**

Sınırdaki hipertansif sıçanlar, çevresel etkenler aracılığıyla gelişen hipertansiyon için genetik bir modeldir. Bu grup, spontan hipertansif sıçanlar ile normotansif Wistar-Kyoto sıçanlarının birinci nesil yavruları olup her iki genotipi de taşıdığı kanıtlanmıştır (64). Yapılan çalışmalar, akut çevresel strese maruziyet sırasında, bu grupta plazma noradrenalin derişiminin arttığını ve vasküler reaktivitede değişiklikler oluştuğunu belirtmektedir (65).

### **Genotip Kaynaklı Hipertansif Modeller**

Monojenik hipertansiyon ve hipotansiyon

formlarında nadir bulunan temel moleküler mekanizmalar keşfedilmiş, fenotipi başlatan determinantların tanımlanmasında genom çapında çalışmalar son teknoloji haline gelmiştir (66-68). Genom çalışmalarının avantajları, hipertansiyon için tetikleyici genlerin saptanmasında tarafsız ve sağlam olmasıdır (69).

## **SONUÇ**

Hipertansiyon araştırmalarında, seçim yapılabilecek birçok hayvan modeli vardır. Araştırmacılar, her bir modelin güçlü ve sınırlı yönlerinin farkında olmalıdır. Tüm modellerin avantajları ve kısıtlılıkları bulunmaktadır, dolayısıyla elde edilen verileri kapsamlı bir şekilde sentezlemek gerekir. İnsanlarda hipertansiyon fenotiplerinin birçok farklı şekilde geliştiği ve deneysel hayvan modellerindeki çeşitliliğinin hipertansiyon türlerini farklı şekilde yansıtabileceği göz önüne alınmalıdır.

## **KAYNAKLAR**

1. Basting T, Lazartigues E. DOCA-Salt Hypertension: an Update. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19: 32.
2. Temiz Reşitoğlu M, Güden DS, Şahan Fırat S. Hipertansiyon Araştırmalarında Kullanılan Deneysel Modeller. *Clin Exp Health Sci* 2016; 6: 35-43.
3. Drenjancevic-Peric I, Jelakovic B, Lombard JH, Kunert MP, Kibel A, Gros M. High-salt diet and hypertension: focus on the renin-angiotensin system. *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34: 1-11.
4. Zicha J, Kunes J, Lebl M, Pohlova I, Slaninova J, Jelinek J. Antidiuretic and pressor actions of vasopressin in age-dependent DOCA-salt hypertension. *Am J Phys.* 1989; 256: R138-45.
5. Xia H, Sriramula S, Chhabra K, Lazartigues E. Brain ACE2 shedding contributes to the development of neurogenic hypertension. *Circ Res.* 2013; 113: 1087-96.
6. Grobe JL, Buehrer BA, Hilzendeger AM, Liu X, Davis DR, Xu D, et al. Angiotensinergic signaling in the brain mediates metabolic effects of deoxycorticosterone (DOCA)-salt in C57 mice. *Hypertension.* 2011; 57: 600-7.
7. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension.* 1986; 8: II127-34.
8. Poch E, Gonzalez D, Giner V, Bragulat E, Coca A, de La Sierra A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension.* 2001; 38: 1204-9.

9. Funder J, New MI. Low renin hypertension (LRH): shades of John Laragh. *Trends Endocrinol Metab.* 2008; 19: 83.
10. Dahl LK, Heine M, Tassinari L. Effects of chronic excess salt ingestion: further demonstration that genetic factors influence the development of hypertension: evidence from experimental hypertension due to cortisone and to adrenal regeneration. *J Exp Med* 1965; 122: 533-45.
11. Aykan DA, Koca TT, Yaman S, Eser N. Angiotensin converting enzyme and neprilysin inhibition alter pain response in dexamethasone-induced hypertensive rats. *Pharmacol Rep.* 2019; 71: 306-10.
12. Whitworth JA. Adrenocorticotrophin and steroid-induced hypertension in humans. *Kidney Int Suppl* 1992;37:S34-7.
13. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2009; 339: b4567.
14. Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956: 61-84.
15. Kotchen TA, Cowley Jr AW, Frohlich ED. Salt in health and disease—a delicate balance. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2531-2.
16. Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, Anderson CA, Antman EM, Campbell N, et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation.* 2012; 126: 2880-9.
17. O'Donnell M, Mente A, Yusuf S. Sodium intake and cardiovascular health. *Circ Res.* 2015; 116: 1046-57.
18. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension.* 1996; 27: 481-90.
19. Prager-Khoutorsky M, Choe KY, Levi DI, Bourque CW. Role of Vasopressin in Rat Models of Salt-Dependent Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19: 42.
20. Vickers SP, Jackson HC, Cheetham SC. The utility of animal models to evaluate novel anti-obesity agents. *British Journal of Pharmacology.* 2011; 164: 1248-62.
21. Fellmann L, Nascimento AR, Tibiric E, Bousquet P. Murine models for pharmacological studies of the metabolic syndrome. *Pharmacology & Therapeutics.* 2013; 137: 331-40.
22. Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension.* 2000; 35: 1009-15.
23. S'edova' L, Be'rube' J, Gaudet D, Dumont M, Tremblay J, Hamet P, Pausova' Z. Diet-induced obesity delays cardiovascular recovery from stress in spontaneously hypertensive rats. *Obesity Research.* 2004; 12: 1951-8.
24. Cao J, Sodhi K, Puri N, Monu SR, Rezzani R, Abraham NG. High fat diet enhances cardiac abnormalities in SHR rats: protective role of heme oxygenase-adiponectin axis. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2011; 3: 37.
25. Knight SF, Quigley JE, Yuan J, Roy SS, Elmarakby A, Imig JD. Endothelial dysfunction and the development of renal injury in spontaneously hypertensive rats fed a high-fat diet. *Hypertension.* 2008; 51: 352-9.
26. Vaněčková I, Maletínská L, Behuliak M, Nagelová V, Zicha J, Kuneš J. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol.* 2014; 223: R63-78.
27. Sharma ML. Antihypertensive activity of scoparone. *Indian J Pharmacol* 1985; 17: 219-22.
28. Juskevich JC, Robinson DS, Whitehorn D. Effect of hypothalamic stimulation in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Eur J Pharmacol* 1978; 51: 429-39.
29. Machado BH, Brody MJ. Role of the nucleus ambiguus in the regulation of heart rate and arterial pressure. *Hypertension* 1988; 11: 602-7.
30. Smith EC, Padnos B, Cordon CJ. Peripheral versus central muscarinic effects on blood pressure, cardiac contractility heart rate, and body temperature in the rat monitored by radio telemetry. *Pharmacol Toxicol* 2001; 89: 35-42.
31. Redina OE, Markel AL. Stress, Genes, and Hypertension. Contribution of the ISIAH Rat Strain Study. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20: 66.
32. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59: 347-79.
33. Thiedemann KU, Holubarsch C, Medugarac I, Jacob R. Connective tissue contraction and myocardial stiffness in pressure overload hypertrophy: a combined study of morphologic, morphometric, biochemical and mechanical parameters. *Basic Res Cardio* 1983; 78: 140-55.
34. Gabel RA, Kivlighn SD, Siegl PK. The effect of chronically administered L-158,809 on the development of hypertension in subtotaly nephrectomized Munich Wistar rats. *FASEB J* 1992; 6: 982.
35. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985; 76: 612-9.
36. Page IH. The production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis. *J Am Med Ass* 1939; 113: 2046.
37. Grollman A. The effect of various hypotensive agents on the arterial blood pressure of hypertensive rats and dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1955; 174: 263-70.
38. Çetin M, Erdoğan T, Kırış T, Aykan AÇ, Çinier G, Emlek N, Durak H, Kalaycıoğlu E, Yılmaz AS. Endothelial dysfunction predicted increased left atrial volume index in newly diagnosed nondiabetic hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2019 Nov 18. doi: 10.1097/MBP.0000000000000419.
39. Alpoim PN, Gomes KB, Pinheiro Mde B, Godoi LC, Jardim LL, Muniz LG, Sandrim VC, Fernandes AP, Dusse LM. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase gene in early and late severe preeclampsia. *Nitric Oxide* 2014; 42: 19-23.
40. Cushen SC, Gouloupoulou S. New Models of Pregnancy-Associated Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017; 30: 1053-62.
41. Johal T, Lees CC, Everett TR, Wilkinson IB. The nit-

- ric oxide pathway and possible therapeutic options in pre-eclampsia. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 244–57.
42. Ribeiro MO, Antunes E, de-Nucci G, Lovisolato SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 298-303.
  43. Li J, Deng LY, Grove K, Deschepper CF, Schiffrin EL. Comparison of effect of endothelin antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on blood and vascular structure in spontaneous hypertensive rats treated with N omega-nitro-L-arginine methyl ester. *Hypertension* 1996; 28: 188-95.
  44. Biancardi VC, Bergamaschi CT, Lopes OU, Campos RR. Sympathetic activation in rats with L-NAME-induced hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 401-8.
  45. Bartunek J, Weinberg EO, Tajima M, Rohrbach S, Katz SE, Douglas PS, et al. Chronic N G-Nitro-L-Arginine methyl ester-induced hypertension novel molecular adaptation to systolic load in absence of hypertrophy. *Circulation* 2000; 101: 423-9.
  46. Gorbea-Oppliger C, Kanagy NL, Fink GD. Losartan (DuP753) reverses angiotensin- induced hypertension in conscious rats. *FASEB J* 1992; 6: 1810.
  47. Kregel SH, Hodgins JB, Hageman JR, Smithies O. A non invasive computerized tail-cuff system for measuring blood pressure in mice. *Hypertension* 1995; 25: 1111-5.
  48. Chan CT, Sobey CG, Lieu M, Ferens D, Kett MM, Diep H, Kim HA, Krishnan SM, Lewis CV, Salimova E, Tipping P, Vinh A, Samuel CS, Peter K, Guzik TJ, Kyaw TS, Toh BH, Bobik A, Drummond GR. Obligatory Role for B Cells in the Development of Angiotensin II-Dependent Hypertension. 2015; 66: 1023–33.
  49. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, Goronzy J, Weyand C, Harrison DG. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 2007; 204: 2449–60.
  50. Lopez Gelston CA, Mitchell BM. Recent Advances in Immunity and Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017; 30: 643-52.
  51. Reckelhoff JF, Romero DG, Yanes Cardozo LL. Sex, Oxidative Stress, and Hypertension: Insights From Animal Models. *Physiology (Bethesda).* 2019; 34: 178-88.
  52. Duygun Altıntaş Aykan, Muhammed Seyithanoğlu, Nadire Eser, Burak Tanrıverdi, Selma Yaman. Blockade of the Nprilysin and Angiotensin Ameliorates Oxidative Stress in the Cardiovascular Target Tissues of Dexamethasone-induced Hypertensive Rats. *Med Bull Haseki* 2020; 58: 57-64.
  53. Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, Harvey A, Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can J Cardiol* 2015; 31: 631-41.
  54. Tipton AJ, Baban B, Sullivan JC. Female spontaneously hypertensive rats have a compensatory increase in renal regulatory T cells in response to elevations in blood pressure. *Hypertension.* 2014; 64: 557-64.
  55. Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis.* 2016; 22: 463-93.
  56. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med.* 2007; 43: 4-15.
  57. Bomfim GF, Dos Santos RA, Oliveira MA, Giachini FR, Akamine EH, Tostes RC, Fortes ZB, Webb RC, Carvalho MH. Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122:535–43.
  58. Bomfim GF, Echem C, Martins CB, Costa TJ, Sartoretto SM, Dos Santos RA, Oliveira MA, Akamine EH, Fortes ZB, Tostes RC, Webb RC, Carvalho MH. Toll-like receptor 4 inhibition reduces vascular inflammation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 2015; 122:1–7.
  59. Moller K, Posel C, Kranz A, Schulz I, Scheibe J, Didwischus N, Boltze J, Weise G, Wagner DC. Arterial hypertension aggravates innate immune responses after experimental stroke. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 461.
  60. Santisteban MM, Ahmari N, Carvajal JM, Zingler MB, Qi Y, Kim S, Joseph J, Garcia-Pereira F, Johnson RD, Shenoy V, Raizada MK, Zubcevic J. Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension. *Circ Res* 2015; 117: 178–91.
  61. Harwani SC, Chapleau MW, Legge KL, Ballas ZK, Abboud FM. Neurohormonal modulation of the innate immune system is proinflammatory in the prehypertensive spontaneously hypertensive rat, a genetic model of essential hypertension. *Circ Res* 2012; 111: 1190–7.
  62. Harwani SC, Ratcliff J, Sutterwala FS, Ballas ZK, Meyerholz DK, Chapleau MW, Abboud FM. Nicotine mediates CD161a+ renal macrophage infiltration and premature hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *Circ Res* 2016; 119: 1101–15.
  63. Ba D, Takeichi N, Kodama T, Kobayashi H. Restoration of T cell depression and suppression of blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR) by thymus grafts or thymus extracts. *J Immunol* 1982; 128: 1211–6.
  64. Sanders BJ, Lawler JE. The borderline hypertensive rat (BHR) as a model for environmentally-induced hypertension: a review and update. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16: 207-17.
  65. Fuchs LC, Hoque AM, Clarke NL. Vascular and hemodynamic effects of behavioral stress in borderline hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Am J Physiol Reg I* 1998; 274: 375-82.
  66. Munroe PB, Barnes MR, Caulfield MJ. Advances in blood pressure genomics. *Circ Res* 2013; 112: 1365-79.
  67. Boyden LM, Choi M, Choate KA, Nelson-Williams CJ, Farhi A, Toka HR, et al. Mutations in kelch-like 3 and cullin 3 cause hypertension and electrolyte abnormalities. *Nature* 2012; 482: 98-102.
  68. Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 951-61.
  69. Deng AY. Genetic mechanisms of polygenic hypertension: fundamental insights from experimental models. *J Hypertens.* 2015; 33: 669-80.