



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: по данным на 27.01.2015 - прекратил действие

Пошлина:

(21), (22) Заявка: 2008106685/14, 20.02.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.02.2008

(45) Опубликовано: [20.06.2009](#)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2212059 C2, 10.09.2003. SU 1123047 A1, 07.11.1984. SU 1645987 A1, 30.04.1991. БАКАЛОВА М.А. Исследование, моделирование и управление процессом лечения артериальной гипертензии на основе рефлексорного массажа: Автореф. дис. к.м. н. 2000. DOBRIAN A.D. et al. Oxidative stress in a rat model of obesity-induced hypertension. Hypertension, 2001 Feb;37(2 Part 2): 554-60. МАНЕР М.А. et al. Variations of blood pressures in lean Zucker rats fed low or high fat diets. J Nutr. 1995 Oct; 125(10): 2618-22.

(72) Автор(ы):

Маслова Жанна Валентиновна (RU),
Сусликов Викентий Леонидович (RU),
Толмачева Наталия Викентьевна (RU),
Лихова Ольга Ивановна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова" (RU)

Адрес для переписки:
428015, г.Чебоксары, Московский пр., 15, ЧГУ,
ОИС, Н.Б. Шалуновой

(54) СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к экспериментальной медицине, а именно к экспериментальной кардиологии, и может быть использовано для моделирования артериальной гипертензии с целью изучения механизмов формирования, развития факторов риска и в дальнейшем разработки, внедрения современных методов ее превентивного лечения. Для этого в организм нелинейных крыс вводят макро- и микроэлементы, используя в водно-пищевом рационе питания крыс пищевые продукты из субрегиона обитания людей, известного как неблагополучный в отношении артериальной гипертензии. О развитии артериальной гипертензии судят по возникновению предпатологических сдвигов в липидном обмене в сочетании с одновременным ростом кровяного давления у животных. Способ обеспечивает создание модели

биогеохимической артериальной гипертензии. 11 табл, 1 ил.

Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной профилактической медицине, и может быть использовано для изучения механизмов формирования, развития факторов риска и в дальнейшем разработки, внедрения современных методов превентивного лечения артериальной гипертензии.

Известны способы моделирования различных заболеваний на лабораторных животных путем введения в их организм различных химических веществ, например способ моделирования очаговых повреждений миокарда. Для осуществления этого способа предварительно лабораторному животному внутривентрикулярно вводят 5%-ный раствор калипсола в дозе 0,065 мг на 100 г веса, а затем 0,1%-ный раствор адреналина гидрохлорида в дозе 0,5 мг на 100 г веса животного. Способ обеспечивает получение модели множественных очаговых повреждений миокарда как в остром, так и в хроническом эксперименте, позволяет без увеличения летальности экспериментальных животных достичь более выраженных изменений в миокарде, что дает возможность более полно оценивать величину и распространенность очагов повреждения методом световой микроскопии, а увеличение суммарной площади некроза позволяет лучше изучать процессы повреждения и репарации, а также воздействие лекарственных препаратов (см. патент № 2286606, G09B 23/28).

Известны способы моделирования внутричерепной гипертензии у лабораторных животных путем окклюзии сигмовидного синуса, однако данные способы обладают высокой травматичностью и приводят к незначительным диффузным изменениям нервной ткани (см. Kurokawa Y., Hashi K., Okuyama T., Uede T. Regional ischemia in cerebral venous hypertension due to embolic occlusion of the superior sagittal sinus in the rat. Surg Neurol 1990 Dec; 34(6):390-5).

Известен способ моделирования внутричерепной гипертензии путем интрацеребровентрикулярного введения 10 мкг нейроаминидазы (см. Grondona J.M., Perez-Martin M., Cifuentes M., Perez J., Jimenez A.J., Perez-Figares J.M., Fernandez-Lliebrez P. Ependymal denudation, aqueductal obliteration and hydrocephalus after a single injection of neuraminidase into the lateral ventricle of adult rats. J. Neuropathol Exp Neurol. 1996 Sep; 55(9): 999-1008).

Однако данный способ приводит к высокой летальности лабораторных животных и не вызывает клинику сообщающейся гидроцефалии.

Известен также способ моделирования внутричерепной гипертензии путем интрацеребровентрикулярного введения 0,05 мл 25% раствора каолина (см. Tashiro Y., Drake J.M., Chakraborty S., Hattori T. Functional injury of cholinergic, GABAergic and dopaminergic systems in the basal ganglia of adult rat with kaolin-induced hydrocephalus. Brain Res 1997, Oct 3; 770(1-2): 45-52).

Однако известный способ моделирования приводит к асептическому воспалению эпандимы желудочков и, следовательно, к искажению экспериментальных данных. Данный способ приводит к медленному развитию окклюзионной гидроцефалии, что отдаляет его от клиники острой внутричерепной гипертензии. Способ приводит к выраженной летальности лабораторных животных. Токсическое действие каолина на нервную ткань приводит к искажению экспериментальных данных. Известный

способ не позволяет контролировать выраженность клинических и морфологических изменений у лабораторных животных.

Наиболее близким по технической сущности является способ моделирования злокачественной артериальной гипертонии путем введения в организм экспериментальных животных различных химических веществ, воздействуя тем самым на баланс биологически активных веществ в организме животных. Причем в качестве экспериментальных животных используют 2-3-месячных крыс линии SHR, а воздействие на баланс биологически активных веществ осуществляют инфузионно-капельно 3 раза с промежутком 2 дня введением простагландина F2^α в бедренную вену в дозе 1,25-1,5 мкг в 5 мл 5%-ного раствора глюкозы в течение 40-60 мин (патент RU № 2212059, МПК 7 G09B 23/28).

Однако этот способ также приводит к летальности животных и сложен в исполнении, причем он не отражает зависимости возникновения артериальной гипертонии от биогеохимических факторов, не отражает изменения микроэлементного гомеостаза организма лабораторных животных в зависимости от биогеохимических факторов, вызывающих первичные сдвиги в организме млекопитающего.

Задачей настоящего изобретения является создание неинвазивного способа моделирования гипертонии, простого в исполнении и сохраняющего животных, при этом в задачу также входит создание с помощью заявляемого способа биогеохимической экспериментальной модели артериальной гипертонии, наиболее точно отражающей изменения микроэлементного гомеостаза организма лабораторных животных и последующие нарушения липидного и перекисного обменов.

Техническим результатом заявляемого способа моделирования является малая травматичность, простота реализации способа, а также приближение модели к реальным условиям возникновения артериальной гипертонии в среде обитания, которая известна как среда неблагоприятная в соответствии со статистическими данными в отношении артериальной гипертонии.

Этот технический результат достигается тем, что моделирование артериальной гипертонии осуществляют введением в организм нелинейных крыс химических веществ, воздействующих на содержание биологически активных веществ в их организме, в виде макро- и микроэлементов. Моделирование осуществляют введением в организм крыс макро- и микроэлементов путем использования в водно-пищевом рационе питания крыс воды и кормов, взятых из субрегиона обитания людей, известного как неблагоприятный относительно артериальной гипертонии. Эта вода и корма содержат микроэлементы, качественно и количественно отличающиеся от микроэлементов, содержащихся в воде и кормах субрегиона обитания людей, благополучного в отношении артериальной гипертонии. Причем о развитии артериальной гипертонии судят по возникновению предпатологических сдвигов в липидном обмене в сочетании с одновременным ростом кровяного давления у животных.

Новая совокупность признаков позволяет приблизить модель к биогеохимической модели артериальной гипертонии, наиболее точно отражающей изменения микроэлементного гомеостаза организма экспериментальных животных, реализующиеся через первичные сдвиги в аутомикрофлоре кишечника с последующими нарушениями липидного и перекисного обменов. Предлагаемый способ моделирования

несложен в техническом воспроизведении и достаточно точно отражает предпатологические сдвиги в организме экспериментальных животных. Для создания модели могут быть использованы нелинейные кривые как наиболее доступный биологический вид.

Для осуществления способа уровень содержания микроэлементов (МЭ) в питьевых водах, кормах и биоматериалах (моча, сыворотка крови, ткани внутренних органов: сердце, аорта, печень, почки, отделы тонкого кишечника) определяли методом прямой атомно-абсорбционной спектрометрии (Ермаченко Л.А. Атомно-абсорбционный анализ в санитарно-гигиенических исследованиях: Методическое пособие. - Чеб. ЧГУ. 1997 - 220 с.). Метод основан на способности микроэлементов поглощать ультрафиолетовые лучи длиной волны 285-295 нм после осаждения белков пробы с помощью термокоагуляции. Для каждого определяемого элемента использовали источник резонансного излучения, определяемый элемент переводили в элементарное состояние с помощью атомизации ($t = 2000-3000^{\circ}\text{C}$), для получения количественного результата проводили серию предварительных измерений, по которым строили градуировочный график. Предварительно проводили пробоподготовку методом автоклавной минерализации в автоклаве «АНКОН-АТ-2». Метод основан на полной минерализации пробы смесью азотной кислоты и пероксида водорода в реакционной камере автоклава.

Полученные пробы взвешивали с точностью до 1 мг, помещали в стерильные пробирки и хранили при температуре -18°C . Для исследования микроэлементов использовали атомно-абсорбционный спектрометр «Квант - Z. ЭТА». Преимуществами данного метода являются высокая чувствительность и избирательность, невысокая вероятность совпадения спектральных линий разных элементов, соответственно более высокая селективность определений.

Определение количества йода и фтора проводили ионоселективным методом с применением прибора «Эксперт - 1», предназначенным для измерения активности (РХ, Ph), массовой концентрации ионов (С), (Е), - окислительно-восстановительного потенциала. Измерение величины производилось потенциометрическим методом при помощи ионоселективных электродов, который заключается в измерении разности потенциалов электродвижущей силы измерительного электрода и электрода сравнения. Для анализа брали не менее 100 мл воды исследуемых территорий. Химический состав воды оценивали трехкратно в течение эксперимента (осень, зима, весна).

Определение хлоридов, сульфатов, общей жесткости воды осуществляли титрометрическим методом.

В ходе эксперимента проводилось ежеквартальное измерение артериального давления (АД) у крыс обеих групп кровным методом (Георгиева С.А., Беликина Н.В. Физиология. - М.: Медицина. 1981, с.191-192). Кровяное давление записывалось ртутным манометром окклюзионным способом с бедренной артерии. Для этого делали надрез в стенке артерии, через который с помощью проводника вводили пластиковый периферический катетер №²⁴. Катетер с помощью лигатур укрепляли в сосуде и соединяли с одним концом ртутного манометра с помощью системы резиновых и стеклянных трубок, заполненных раствором, препятствующим свертыванию крови. На другом конце манометра опускали поплавки с писчиком. Колебания давления передавались через жидкость трубок ртутному манометру и поплавку, движения которого регистрировались на поверхности миллиметровой бумаги барабана кимографа. При осуществлении данной методики мы ориентировались на литературные данные, по которым кровяное давление большинства крыс, регистрирующееся из бедренной артерии, составляет

100-130 мм рт.ст. (Западнюк И.П., Западнюк В.И, Захария Е.А. Лабораторные животные. Киев. 1974, с.204-209). Измерения проводились с осторожностью под ингаляционным эфирным наркозом.

Забор суточного количества мочи проводили общепринятым способом с применением обменных клеток (Западнюк И.П., Западнюк В.И, Захария Е.А. Лабораторные животные. Киев. 1974, с.204-209).

Забор крови проводили из хвостовой вены путем обрезания кончика хвоста. Состояние липидного обмена у экспериментальных животных оценивали по результатам исследований общего холестерина, липопротеидов и триглицеридов по стандартизованной методике Центра профилактической медицины РАМН (г.Москва) (Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. - Минск.: Беларусь, 1982, - с.98, 198, 206-208).

Для реализации способа использовались 30 нелинейных крыс-самцов с исходной массой тела $148,0 \pm 7,0$ г. Животные содержались на кормах и питьевой воде (в соответствии с нормами кормления), привезенных из двух населенных пунктов Чувашской Республики (ЧР).

Для контрольной группы из 15 животных были использованы в качестве водно-пищевого рациона корма и вода из с.Турмыши Янтиковского района Чувашской республики, входящего в Прикубноцивильский биогеохимический субрегион (ПКЦС) с относительно низкими показателями распространенности артериальной гипертензии среди населения 299,16 на 10.000 населения (Статистика здоровья населения и здравоохранения ЧР в 1996-2006 годах. - Чеб. МЗ ЧР. 2006, 180 с.). В качестве водно-пищевого рациона для создания модели на остальных 15 животных - вода и корма из с.Кудеиха Порецкого района Чувашской республики, входящего в Присурский биогеохимический субрегион (ПСС) с более высокими показателями распространенности артериальной гипертензии среди населения 443,10 на 10.000 населения при $p < 0,05$ (табл.1) (Статистика здоровья населения и здравоохранения ЧР в 1996-2006 годах. - Чеб. МЗ ЧР. 2006, 180 с.). Указанные субрегионы не отличались между собой по погодным условиям, уровню урбанизации, атмосферным выбросам, национальному составу и качеству медицинского обслуживания (Сусликов В.Л. Эколого-биогеохимическое районирование территорий - методологическая основа для оценки среды обитания и здоровья населения. - Чеб. ЧГУ. 2001. - 40 с.).

Крысы первой группы (контрольной) содержались на воде и кормах, привезенных из с.Турмыши, а крысы второй группы, предназначенной для создания модели - на воде и кормах из с.Кудеиха. В качестве корма использовали овощи (картофель, свекла, морковь), а также зерно пшеницы. Питьевая вода забиралась из децентрализованных источников водоснабжения соответствующих населенных пунктов. Животные содержались в виварии медицинского института под постоянным наблюдением ветеринарного врача.

Для моделирования артериальной гипертензии был создан такой водно-кормовой режим, который полностью копировал естественные условия питания и водоснабжения населения, проживающего на территории сравниваемых субрегионов.

В связи с различными эколого-биогеохимическими условиями двух регионов использованные вода и корма существенно отличались как по количественному содержанию микроэлементов, так и по качественному их соотношению к йоду. Так в воде с.Кудеиха отмечается избыток кремния в 3,5 раз, меди в 5,0 раз, кальция, сульфатов, хлоридов, а также неблагоприятное (аномальное) соотношение

микроэлементов к йоду (табл.2).

Развитие модели сопровождалось глубокими эндокринными и биохимическими нарушениями в организмах группы животных, использованных для создания модели, с одной стороны, и адаптационно-компенсаторными механизмами в их организме, с другой, о чем свидетельствует следующее.

В среднем в содержании микроэлементов в моче группы крыс, предназначенной для создания модели, произошло увеличение йода, кобальта, фтора и кальция в 2-2,5 раза, магния и цинка на 50-60%, снижение меди в 4 раза, кобальта, селена, кадмия и хрома в 2 раза, кремния на 35%. Произошло и нарушение соотношения микроэлементов к йоду (табл.3). Оценивая полученные данные, следует заметить, что при одинаковом диурезе у крыс моделируемой и контрольной групп в пределах 12,5 мл/сутки была увеличена экскреция цинка, марганца, кальция, магния и фтора у опытной группы животных.

Также экспериментальная модель артериальной гипертензии характеризовалась изменениями содержания микроэлементов в сыворотке крови опытной группы животных. Произошло достоверное увеличение содержания йода, фтора ($P < 0,05$) и мышьяка ($P < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (табл.4). Эти сдвиги микроэлементного гомеостаза сочетались по времени с ростом кровяного давления у животных (см. чертеж, где: I, II, III, IV - кварталы года; _____ - опытная группа крыс; ---- - контрольная группа крыс). В группе крыс, предназначенных для создания модели, наблюдался динамический рост кровяного давления, которое превысило к концу эксперимента фоновые и контрольные значения на 12,0 мм рт.ст. Эти данные свидетельствуют о разнонаправленном действии водно-кормовых рационов на динамику изменений кровяного давления у экспериментальных животных, а аномальные их соотношения имеют выраженный гипертензивный эффект действия.

О продолжающихся адаптационных сдвигах микроэлементного гомеостаза в организме животных под влиянием водно-кормового рациона свидетельствует наличие биоаккумуляции и перераспределения некоторых микроэлементов между кровью и внутренними органами (печень, почки, сердце, аорта). Так, в тканях печени группы животных, предназначенных для создания модели (табл.5) в сравнении с контрольной отмечается повышение концентрации цинка, кремния, хрома и магния ($P < 0,05$) при одновременном достоверном снижении меди, кальция и свинца ($P < 0,05$). В тканях почек (табл.6) наблюдается снижение кальция ($P < 0,01$), марганца и молибдена ($P < 0,05$) при одновременном достоверном повышении концентрации цинка ($P < 0,001$). В тканях аорты опытной группы крыс (табл.7) по сравнению с контрольной достоверно выше содержание мышьяка, кадмия, меди, цинка, селена ($P < 0,05$), а также хрома ($P < 0,01$). Концентрация таких микроэлементов, как кобальт ($P < 0,01$), марганец, кальций, магний и свинец ($P < 0,05$), оказалась достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. Достоверные различия в тканях сердца (табл.8) были определены в отношении молибдена ($P < 0,01$), магния и свинца ($P < 0,05$), содержание этих микроэлементов оказалось выше, чем в контрольной группе.

Данные, полученные в ходе исследования микроэлементного состава тканей кишечника (табл.9, 10, где данные $***P < 0,001$, $**P < 0,01$, $*P < 0,05$), свидетельствуют о продолжающемся нарушении микроэлементного гомеостаза в организме опытной группы животных.

Известно, что развитие АГ обусловлено множеством взаимодействующих факторов: нейрогуморальных, гемодинамических, генетических, метаболических и др. Мы проанализировали влияние микроэлементного состава питьевых вод и кормов на изменения в липидном обмене экспериментальных групп животных (табл.11).

В организме животных, предназначенных для создания модели, произошло увеличение общего холестерина (ХС) на 0,34 ммоль/л ($P < 0,05$), содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) увеличилось практически в 4 раза ($P < 0,01$). Наблюдалась тенденция к снижению холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Индекс атерогенности (ИА) увеличился на 48% ($P < 0,001$).

Таким образом, проведенные исследования подтвердили, что получена модель биогеохимической артериальной гипертензии. Получено убедительное доказательство участия макро- и микроэлементов воды и кормов на адаптационные сдвиги микроэлементного гомеостаза животных, в развитии глубоких дисбиотических изменений и донозологических сдвигах в липидном обмене, сочетающихся по времени с ростом кровяного давления у животных. Эти данные представляют новый взгляд на причинно-следственную связь артериальной гипертензии с эколого-биогеохимическими факторами среды обитания.

Таблица 1			
Показатели АГ на 10.000 населения	ПКЦС М±m	ПСС М±m	Достоверность различий P
Распространенность	299,16±24,23	443,1±55,73	<0,05
Заболеваемость	30,5±3,53	35,31±3,76	>0,05

Таблица 2			
Показатели, мг/л	с.Турмыши (ПКЦС)	с.Кудеиха (ПСС)	Достоверность разницы (P)
общая жесткость, мг-экв./л	5,66±0,003	3,90±0,007	<0,001
хлориды	24,23±7,73	80,97±5,03	<0,05
сульфаты	25,53±4,90	103,0±18,52	<0,05
I	0,67±0,05	0,63±0,23	>0,05
Zn	0,033±0,0185	0,021±0,0033	>0,05
Cd	0,02±0,001	0,03±0,005	<0,05
Co	0,00027±0,000085	0,00026±0,000069	>0,05
Mo	0,001±0,0003	0,003±0,0003	>0,05
Cu	0,004±0,0003	0,018±0,002	<0,01

F	0,69±0,030	0,93±0,068	<0,05
Si	3,33±0,65	14,5±0,37	<0,01
Mg	27,81±0,68	7,2±0,07	<0,005
Ca	71,56±0,31	74,60±0,81	<0,05
As	0,001±0,0002	0,001±0,0002	>0,05

Таблица 3

Микроэлементы, мг/л	Контрольная группа (n=4)	Соотношение к йоду	Опытная группа (n=4)	Соотношение к йоду
йод (I)	3,25	1	8,76	1
кобальт (Co)	0,150	0,046	0,085	0,009
медь (Cu)	1,81	0,56	0,46	0,05
молибден (Mo)	0,899	0,277	0,856	0,098
цинк(Zn)	10,82	3,33	16,34	1,87
кремний (Si)	13,69	4,21	10,45	1,19
селен (Se)	0,439	0,135	0,217	0,025
марганец (Mn)	0,106	0,032	0,122	0,013
кальций (Ca)	548,95	168,9	1180,9	134,8
магний (Mg)	568,39	174,9	871,37	99,5
свинец (Pb)	0,051	0,016	0,061	0,007
хром (Cr)	0,064	0,019	0,037	0,004
кадмий (Cd)	0,005	0,002	0,003	0,0003
фтор (F)	1,87	0,58	3,24	0,37

Таблица 4

Микроэлементы	Число проб (n)	Контрольная группа M±m, мг/л	Опытная группа M±m, мг/л	Достоверность различий P
йод (I)	4	3,13±0,18	8,7±1,84	<0,05
кобальт (Co)	4	0,012±0,002	0,015±0,004	-
медь (Cu)	4	1,49±0,37	1,66±0,49	-
молибден (Mo)	4	0,044±0,014	0,044±0,014	-
цинк(Zn)	4	1,34±0,54	1,74±0,41	-
марганец (Mn)	1	0,012	<0,001	-
кальций (Ca)	1	141,01	142,26	-
свинец(Pb)	1	0,028	0,033	-
магний (Mg)	1	24,39	19,47	-
мышьяк (As)	4	0,024±0,0007	0,044±0,0003	<0,001
кремний (Si)	4	0,89±0,29	0,99±0,34	-
кадмий (Cd)	4	0,002±0,0008	0,002±0,0008	-
фтор (F)	4	1,98±0,06	2,98±0,31	<0,05
хром (Cr)	1	0,245	0,037	-

Таблица 5			
Микроэлементы	Контрольная группа М±m, мг/кг (n=4)	Опытная группа М±m, мг/кг (n=4)	Достоверность различий Р
кобальт (Co)	0,046±0,001	0,031±0,012	-
медь (Cu)	5,09±0,79	2,87±0,31	<0,05
молибден (Mo)	0,30±0,027	0,31±0,006	-
цинк(Zn)	18,44±0,77	21,34±0,62	<0,05
марганец (Mn)	1,072±0,38	1,053±0,001	-
кальций (Ca)	125,04±2,34	103,5±4,71	<0,05
свинец(Pb)	0,113±0,011	0,044±0,029	<0,05
магний (Mg)	166,94±2,39	200,83±2,04	<0,05
селен (Se)	0,342±0,014	0,344±0,004	-
кремний (Si)	8,70±1,73	18,35±3,57	<0,05
кадмий (Cd)	0,032±0,007	0,021±0,001	-
мышьяк (As)	0,051±0,012	0,053±0,005	-
хром (Cr)	0,062±0,024	0,192±0,012	<0,05
Примечание: здесь знак «-» - отсутствие достоверности различий			

Таблица 6			
Микроэлементы	Контрольная группа М±m, мг/кг (n=4)	Опытная группа М±m, мг/кг (n=4)	Достоверность различий Р
кобальт (Co)	0,052±0,009	0,044±0,003	-
медь (Cu)	3,70±0,53	3,77±0,19	-
молибден (Mo)	0,22±0,033	0,14±0,011	<0,05
цинк(Zn)	15,1±0,21	26,16±0,12	<0,001
марганец (Mn)	0,73±0,013	0,71±0,001	<0,05
кальций (Ca)	299,36±3,19	208,23±4,66	<0,01
свинец(Pb)	0,044±0,006	0,041±0,004	-
магний (Mg)	152,68±4,47	160,07±4,32	-
селен (Se)	0,78±0,265	0,82±0,095	-
кремний (Si)	12,57±1,48	13,45±0,075	-
кадмий (Cd)	0,079±0,008	0,061±0,006	-
мышьяк (As)	0,052±0,002	0,047±0,013	-
хром (Cr)	0,071±0,0070	0,072±0,0095	-
Примечание: здесь знак «-» - отсутствие достоверности различий			

Таблица 7

Микроэлементы	Контрольная группа M±m, мг/кг (n=4)	Опытная группа M±m, мг/кг (n=4)	Достоверность различий P
кадмий (Cd)	0,004±0,001	0,008±0,001	<0,05
кобальт (Co)	0,094±0,002	0,068±0,003	<0,01
медь (Cu)	4,60±0,78	7,53±0,06	<0,05
молибден (Mo)	0,124±0,012	0,123±0,025	-
цинк(Zn)	15,51±1,47	26,92±1,98	<0,05
кремний (Si)	17,41±5,65	16,05±2,94	-
селен (Se)	0,446±0,045	0,718±0,031	<0,05
марганец (Mn)	0,435±0,051	0,255±0,026	<0,05
кальций (Ca)	1411,0±26,23	1294,44±47,97	<0,05
магний (Mg)	287,94±3,44	235,18±16,43	<0,05
свинец (Pb)	0,208±0,017	0,144±0,002	<0,05
хром (Cr)	0,110±0,022	0,382±0,029	<0,01
мышьяк (As)	0,216±0,003	0,253±0,013	<0,05

Таблица 8

Микроэлементы	Контрольная группа M±m, мг/кг (n=4)	Опытная группа M±m, мг/кг (n=4)	Достоверность различий P
кобальт (Co)	0,03±0,004	0,05±0,018	-
медь (Cu)	3,13±0,24	2,57±0,44	-
молибден (Mo)	0,027±0,001	0,091±0,005	<0,01
цинк (Zn)	4,27±0,87	6,15±0,40	-
марганец (Mn)	0,25±0,043	0,24±0,018	-
кальций (Ca)	334,25±11,54	423,28±43,32	-
свинец(Pb)	0,029±0,002	0,039±0,004	<0,05
магний (Mg)	172,93±6,32	231,74±8,99	<0,05
селен (Se)	0,39±0,062	0,49±0,004	-
кремний (Si)	7,11±0,70	9,70±1,99	-
кадмий (Cd)	0,002±0,0005	0,002±0,0005	-
мышьяк (As)	0,163±0,032	0,135±0,039	-
хром (Cr)	0,013±0,001	0,013±0,001	-

Примечание: здесь знак «-» - отсутствие достоверности различий

Таблица 9						
Микроэлементы	слепая M±m, мг/кг	восходящая ободочная M±m, мг/кг	поперечная ободочная M±m, мг/кг	нисходящая M±m, мг/кг	сигмовидная M±m, мг/кг	прямая M±m, мг/кг
Cd	0,013±0,0004	0,007±0,0002	0,007±0,0002	0,005±0,0001	0,003±0,0001	0,009±0,0002
Co	0,047±0,031	0,054±0,007	0,056±0,002	0,078±0,001	0,076±0,038	0,042±0,020
Cu	2,71±0,37	5,02±0,07	15,28±2,1	3,62±0,15	2,67±0,48	3,78±0,52
Mo	0,149±0,037	0,069±0,007	0,046±0,009	0,061±0,009	0,028±0,015	0,052±0,005
Zn	21,35±1,99	46,28±2,64	61,33±11,40	89,30±5,77	29,71±9,99	106,65±34,57
Si	128,83±4,88	52,14±0,71	69,74±16,87	20,73±1,96	51,50±4,28	90,28±2,35
Se	0,290±0,018	0,330±0,046	0,50±0,03	0,309±0,071	0,197±0,056	0,231±0,010
Mn	6,90±0,70	1,73±0,28	2,46±0,64	1,07±0,15	0,99±0,039	0,57±0,018

Ca	398,54±64,51	774,05±93,45	545,36±22,3	193,91±57,62	198,32±20,2	339,59±38,12
Mg	458,03±82,87	208,49±29,68	350,02±10,25	221,92±2,40	162,21±10,75	180,84±15,72
Pb	0,240±0,004	0,261±0,014	0,248±0,022	0,315±0,083	0,273±0,034	0,186±0,079
As	0,076±0,002	0,116±0,001	0,112±0,049	0,041±0,005	0,058±0,007	0,108±0,027
Cr	0,082±0,005	0,061±0,006	0,248±0,22	0,299±0,078	0,267±0,039	0,251±0,038

Таблица 10						
Микроэлементы	слепая M±m, мг/кг	восходящая ободочная M±m, мг/кг	поперечная ободочная M±m, мг/кг	нисходящая M±m, мг/кг	сигмовидная M±m, мг/кг	прямая M±m, мг/кг
Cd	0,016±0,001	0,005±0,002	0,009±0,001	0,003±0,0005	0,002±0,0001	0,006±0,0001
Co	0,066±0,016	0,059±0,006	0,072±0,013	0,035±0,017*	0,049±0,018	0,037±0,0022*
Cu	2,41±0,23	4,08±0,46*	7,27±3,83	2,47±0,60	2,50±0,29	13,74±3,19*
Mo	0,101±0,014	0,056±0,008	0,014±0,009*	0,028±0,002*	0,024±0,005	0,034±0,002*
Zn	21,94±0,43	24,43±5,36*	17,92±4,72*	24,04±0,85**	22,61±1,19	32,99±1,19*
Si	174,56±65,47	53,80±11,27	41,81±11,01	17,67±3,38	19,40±0,11**	24,17±1,6***
Se	0,25±0,022	0,59±0,118*	0,49±0,05	0,20±0,012	0,23±0,064	0,19±0,011*
Mn	6,92±0,75	2,60±1,07	1,46±0,001	2,37±0,05	1,27±0,22	0,67±0,022
Ca	293,26±22,69*	666,19±95,48	584,66±76,21	686,95±41,6**	84,59±25,9*	288,85±94,79
Mg	170,23±13,8	227,42±35,22	292,87±66,04	188,81±37,7	112,4±35,76	164,05±59,30
Pb	0,013±0,002***	0,069±0,026	0,020±0,007	0,044±0,005	0,026±0,002*	0,061±0,002
As	0,071±0,015	0,144±0,012*	0,091±0,034**	0,086±0,001**	0,087±0,023	0,105±0,027
Cr	0,057±0,001	0,236±0,088	0,114±0,038	0,291±0,091	0,293±0,070	0,247±0,037

Таблица 11			
Показатели, ммоль/л	Контрольная группа M±m, n=15	Опытная группа M±m, n=15	Достоверность различий P
ОХС	1,51±0,08	1,85±0,13	<0,05
ХС ЛПВП	1,26±0,9	0,87±0,07	<0,01
ТГ	0,38±0,08	0,37±0,1	>0,05
ХС ЛПНП	0,22±0,06	0,96±0,16	<0,01
ХС ЛПОНП	0,08±0,02	0,09±0,03	>0,05
ИА	0,19±0,04	1,12±0,03	<0,001

Формула изобретения

Способ моделирования артериальной гипертензии, характеризующийся введением в организм крыс химических веществ, влияющих на содержание биологически активных веществ в организме, в виде макро- и микроэлементов путем использования водно-пищевого рациона питания крыс из воды и кормов из субрегиона обитания людей, известного, как неблагополучный относительно артериальной гипертензии, которые содержат микроэлементы качественно и количественно отличающиеся от микроэлементов, содержащихся в воде и кормах субрегиона обитания людей, благополучного относительно артериальной гипертензии, причем о развитии артериальной гипертензии судят по возникновению предпатологических сдвигов в липидном обмене в сочетании с одновременным ростом кровяного давления у животных.