

Xây dựng mô hình đánh giá cơn tăng huyết áp trên chuột nhắt

Nguyễn Xuân Phúc¹, Đoàn Văn Viên^{1*}, Trần Mạnh Hùng²

¹Khoa Dược, Trường Đại học Lạc Hồng, 10 Huỳnh Văn Nghệ, phường Bửu Long, TP Biên Hòa, tỉnh Đồng Nai, Việt Nam

²Khoa Dược, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh, 217 Hồng Bàng, phường 11, quận 5, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 26/12/2022; ngày chuyển phản biện 29/12/2022; ngày nhận phản biện 23/1/2023; ngày chấp nhận đăng 26/1/2023

Tóm tắt:

Tăng huyết áp là nguyên nhân chủ yếu gây đột quỵ và các biến chứng tim mạch. Việc xây dựng mô hình đánh giá cơn tăng huyết áp cho phép thử nhanh tác động của các thuốc hạ huyết áp, đáp ứng nhu cầu nghiên cứu và phát triển các mô hình dược lý mạn tính. Mô hình tăng huyết áp được tiến hành bằng cách tiêm phúc mạc xylometazoline ở các liều khác nhau và atropine tiêm dưới da với liều 0,4 mg/kg. Nghiên cứu sử dụng máy đo huyết áp đuôi chuột CODA high throughput để xác định mô hình phù hợp. Kết quả cho thấy, huyết áp tâm thu ≥ 130 mmHg liên tục trên 15 chu kỳ trong vòng 20 phút. Tác động hạ huyết áp được tìm thấy khi cho uống các thuốc nifedipine (6 mg/kg), losartan (100 mg/kg), captopril (100 mg/kg). Tuy nhiên, chưa tìm thấy tác động hạ huyết áp của thuốc bisoprolol ở liều 50 mg/kg. Mô hình này có thể được áp dụng để sàng lọc và đánh giá hiệu quả điều trị của các thuốc hạ huyết áp.

Từ khoá: atropine, captopril, losartan, nifedipine, tăng huyết áp, xylometazoline.

Chỉ số phân loại: 3.4

1. Đặt vấn đề

Tăng huyết áp được biết đến với tình trạng áp lực mạch máu tăng cao, dai dẳng, được Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đánh giá là một vấn nạn sức khỏe toàn cầu. Bên cạnh đó, các dấu hiệu tăng huyết áp xuất hiện còn là một cảnh báo nghiêm trọng cho việc cần thay đổi lối sống và can thiệp y tế [1]. Đi kèm với tăng huyết áp là biến chứng trên các cơ quan đích, trong đó, các biến chứng về thần kinh và tim mạch để lại những hậu quả hết sức nặng nề, thậm chí dẫn đến tử vong. Ngày nay, với sự phát triển trong thử nghiệm tiền lâm sàng, đã có nhiều mô hình tăng huyết áp được xây dựng mô phỏng trên động vật [2, 3] nhằm đáp ứng nhu cầu về thử nghiệm các thuốc mới, tạo tiền đề cho sự phát triển những thuốc điều trị hiệu quả và an toàn hơn. Tuy nhiên, các mô hình tăng huyết áp mạn tính thường có thời gian nghiên cứu kéo dài, nên việc xây dựng mô hình đánh giá cơn tăng huyết áp là cần thiết nhằm cho phép thử nhanh tác động hạ huyết áp của các thuốc mới, giúp sàng lọc các thuốc điều trị tăng huyết áp trước khi tiến hành thử nghiệm trên các mô hình tăng huyết áp mạn tính. Vì vậy, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu xây dựng mô hình đánh giá cơn tăng huyết áp trên chuột nhắt, ứng dụng trong sàng lọc các dược chất có tác dụng điều trị tăng huyết áp.

*Tác giả liên hệ: Email: vanviendoan@lhu.edu.vn

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Động vật thử nghiệm

Chuột nhắt trắng đực chủng *Swiss albino* được cung cấp bởi Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế, 6-8 tuần tuổi có trọng lượng trung bình 20-25 g. Chuột khỏe mạnh, không dị tật, được nuôi ổn định ở nhiệt độ 20-27°C, độ ẩm không quá 70% đến khi đạt cân nặng 30-35 g sẽ được đưa vào thử nghiệm. Chuột được phân bố vào các lô khác nhau với số lượng trung bình 6 chuột mỗi lô, được cho ăn và uống nước đầy đủ.

2.2. Hoá chất và thuốc thử nghiệm

Xylometazoline hydrochlorid 0,1% (Otrivin-Novartis), số đăng ký VN-15561-12; atropine sulfat (Vemedim GMP), số đăng ký CT-180; losartan (Losartan STADA 50 mg), số đăng ký VD-20373-13; Bisoprolol (Bisoprolol STADA 5 mg), số đăng ký VD-23337-15; captopril (Captopril STADA 25 mg), số đăng ký VD-22668-15; nifedipine (Nifedipine T20 STADA retard), số đăng ký VD-24568-16.

2.3. Phương pháp thử nghiệm

2.3.1. Thiết bị và thông số

Máy đo huyết áp CODA high-throughput, model: 21088 do Kent Scientific (Mỹ) sản xuất và phần mềm CODA 4.1 để thu thập các chỉ số: huyết áp tâm trương, huyết áp tâm thu, huyết áp trung bình, nhịp tim, thể tích máu, lưu lượng

Building a model to evaluate hypertensive crisis in mice

Xuan Phuc Nguyen¹, Van Vien Doan^{1*},
Manh Hung Tran²

¹Faculty of Pharmacy, Lac Hong University,

10 Huynh Van Nghe Street, Buu Long Ward, Bien Hoa City, Dong Nai Province, Vietnam

²Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City,
217 Hong Bang Street, Ward 11, District 5, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 26 December 2022; revised 23 January 2023; accepted 26 January 2023

Abstract:

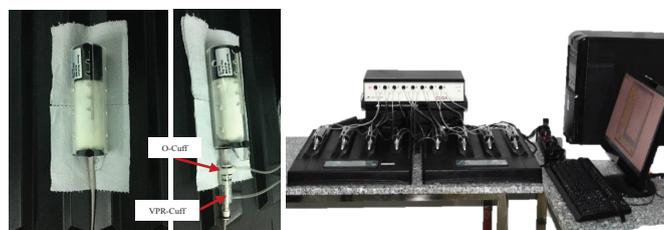
High blood pressure is a major cause of stroke and cardiovascular complications. The development of a hypertensive crisis model allows rapid testing of the effects of antihypertensive drugs, meeting the need for research and development of chronic pharmacological models. A model of acute hypertension was induced by intraperitoneal injections of xylometazoline at different doses and subcutaneous injections of atropine at a dose of 0.4 mg/kg. This study applied the CODA high-throughput hypertensive machine to determine a suitable model. The results of injecting xylometazoline at a dose of 1 mg/kg (IP) and atropine (0.4 mg/kg) (SC) showed induced hypertension with systolic >130 mmHg constantly with 15 circles in 20 minutes. The hypotensive effect was found when oral administration of nifedipine (6 mg/kg), losartan (100 mg/kg), and captopril (100 mg/kg). However, the hypotensive effect of bisoprolol was not found at a dose of 50 mg/kg. This mouse model can be applied for further screening and evaluating the therapeutic effect of hypotensive drugs.

Keywords: atropine, captopril, hypertension, losartan, nifedipine, xylometazoline.

Classification number: 3.4

máu ở đuôi chuột với 15 chu kỳ đo trong 20 phút, giữa 2 chu kỳ chuột được thư giãn 1 phút.

Quy trình đo: Khởi động máy đo huyết áp và để ổn định trong 15 phút, cài đặt chương trình CODA 4.1 với 15 chu kỳ đo, mỗi chu kỳ cách nhau 1 phút, cho chuột vào ống cố định, đặt trên bàn ủ ấm, gắn vào đuôi chuột theo thứ tự O-cuff, VPR-cuff và tiến hành đo. Huyết áp đuôi chuột được xác định dựa vào áp lực của máu ở động mạch đuôi tác động lên bóng cao su trong VPR-cuff và được ghi nhận thông qua cảm biến ở thân máy (hình 1).



Hình 1. Cố định và đo huyết áp trên chuột nhắt.

2.3.2. Khảo sát huyết áp sinh lý

Khảo sát huyết áp sinh lý của 504 chuột thử nghiệm. Kết quả khảo sát chỉ số tim mạch sinh lý sẽ được sử dụng để chọn ngưỡng tăng huyết áp trên chuột và cho các thử nghiệm tiếp theo.

2.3.3. Khảo sát tác động tăng huyết áp với xylometazoline và atropine

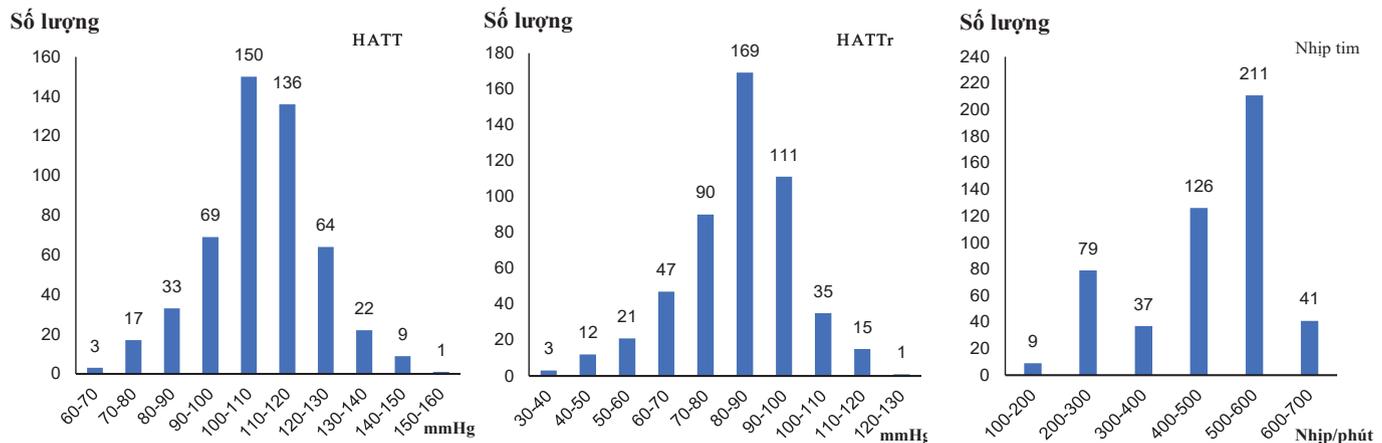
Chuột có huyết áp tâm thu ổn định 100-120 mmHg được chọn để đưa vào thử nghiệm và phân thành 4 lô, mỗi lô 6 chuột. Chuột được gây tăng huyết áp với atropine 0,4 mg/kg [4] tiêm dưới da kết hợp tiêm phúc mô xylometazoline với các liều 0,5, 1 và 1,5 mg/kg, thể tích tiêm 0,1 ml/10 g. Sau đó tiến hành đo chỉ số tim mạch.

2.3.4. Đánh giá tác động điều trị tăng huyết áp của các thuốc đối chứng

Chuột có huyết áp tâm thu ổn định 100-120 mmHg được chọn để đưa vào thử nghiệm và phân thành 6 lô, mỗi lô 6 chuột. Chuột được cho uống các thuốc đối chứng nifedipine 6 mg/kg, captopril 100 mg/kg, losartan 100 mg/kg trước 30 phút, bisoprolol 50 mg/kg trước 120 phút, sau đó gây tăng huyết áp với atropine 0,4 mg/kg tiêm dưới da kết hợp tiêm phúc mô xylometazoline 1 mg/kg, thể tích cho uống và tiêm 0,1 ml/10 g. Sau đó tiến hành đo các chỉ số tim mạch.

2.4. Phân tích kết quả và thống kê

Các số liệu được trình bày ở dạng số trung bình±SD (sai số chuẩn) và so sánh sự khác biệt bằng phép kiểm Mann-Whitney với phần mềm Minitab, sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.



Hình 2. Phân bố chỉ số tim mạch sinh lý. HATT: huyết áp tâm thu, HATTTr: huyết áp tâm trương.

3. Kết quả

3.1. Khảo sát huyết áp sinh lý

Kết quả khảo sát phân bố huyết áp sinh lý trên 504 chuột cho thấy, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và nhịp tim lần lượt là 109-130 mmHg (83%), 70-100 mmHg (73%), 400-600 nhịp/phút (67%) (hình 2).

Bảng 1. Kết quả chỉ số tim mạch sinh lý trung bình.

Huyết áp tâm thu (mmHg)	Huyết áp tâm trương (mmHg)	Nhịp tim (nhịp/phút)
109±14	83±15	463±121

Kết quả bảng 1 cho thấy, huyết áp tâm thu trung bình là 109±14 mmHg, huyết áp tâm trương trung bình là 83±15 mmHg, nhịp tim 463±121 nhịp/phút. Như vậy, chỉ số huyết áp tâm thu sinh lý trên chuột nhất trắng thấp hơn khoảng 10 mmHg so với trên người (120 mmHg), huyết áp tâm trương tương tự trên người (80 mmHg) và nhịp tim cao gấp 4-5 lần so với người (60-100 nhịp/phút) [1].

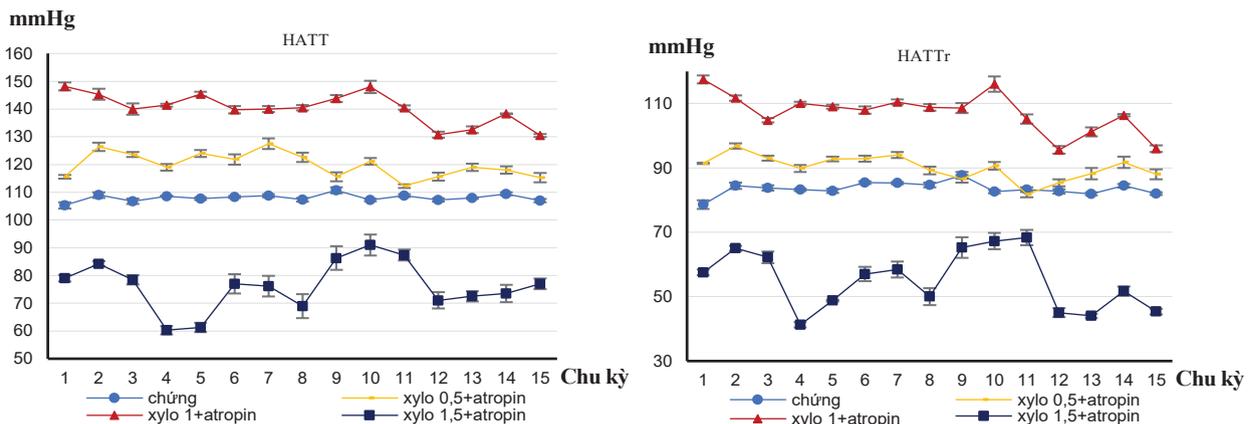
3.2. Khảo sát tác động tăng huyết áp với xylometazoline và atropine

Đồ thị có sự phân tầng rõ rệt giữa 4 lô thử, nằm ở cận trên với huyết áp tâm thu cao nhất là lô xylometazoline 1 + atropine và cận dưới là lô xylometazoline 1,5 + atropine (hình 3).

Ở lô xylometazoline 0,5 + atropine, huyết áp tâm thu nằm trong khoảng 112-128 mmHg và bắt đầu tăng trên 120 mmHg từ chu kỳ 2, nhưng không liên tục ở chu kỳ 4 và sau đó giảm dần đều từ chu kỳ 7.

Ở lô xylometazoline 1 + atropine, huyết áp tâm thu nằm trong khoảng 131-148 mmHg và bắt đầu tăng trên 130 mmHg từ chu kỳ 1. Sau đó, giảm dần đều từ chu kỳ 10 và có 15/15 chu kỳ đạt huyết áp tâm thu ≥130 mmHg.

Ở lô xylometazoline 1,5 + atropine, huyết áp tâm thu giao động mạnh và nằm trong khoảng 60-91 mmHg, bắt đầu giảm dưới 100 mmHg từ chu kỳ 1.



Hình 3. Chỉ số huyết áp trong 15 chu kỳ khảo sát tác động tăng huyết áp với xylometazoline và atropine.

Bảng 2. Kết quả chỉ số tim mạch trung bình trong 15 chu kỳ khảo sát tác động tăng huyết áp với xylometazoline và atropine.

Nhóm	Chỉ số sinh lý			Chỉ số trung bình 15 chu kỳ đo		
	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)	Nhịp tim (nhịp/phút)	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)	Nhịp tim (nhịp/phút)
Chứng	104,84±7,41	76,58±10,42	478,38±72,93	108,13±1,29	83,66±2,07	474,35±23,20
Lô xylo 0,5 + atropine	111,01±2,00	87,45±2,47	452,96±34,41	119,83±3,46**	90,15±3,79**	422,62±63,97
Lô xylo 1 + atropine	105,74±6,22	80,76±5,43	425,61±57,47	140,34±5,58**	106,96±6,23**	441,34±40,94
Lô xylo 1,5 + atropine	106,90±3,98	80,76±3,87	544,34±51,20	76,26±13,87**	55,13±9,20**	52,41±60,73

** : p<0,01: khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng. HATT: huyết áp tâm thu, HATTr: huyết áp tâm trương.

Kết quả bảng 2 cho thấy, trong thử nghiệm, chỉ số huyết áp tâm thu trung bình lớn nhất trong 15 chu kỳ đo được ghi nhận ở lô xylo 1 + atropine, ngược lại các chỉ số tim mạch thấp nhất được quan sát thấy ở lô xylo 1,5 + atropine. Ở lô xylo 1,5 + atropine nhận thấy có sự giảm mạnh trên cả 3 chỉ số, trong đó chỉ số huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương trung bình giảm so với lô chứng lần lượt là 31,87 và 28,53 mmHg, đồng thời nhịp tim trung bình giảm hơn 9 lần so với lô chứng và 8 lần so với các lô còn lại.

3.3. Huyết áp sau khi được điều trị bằng thuốc đối chứng

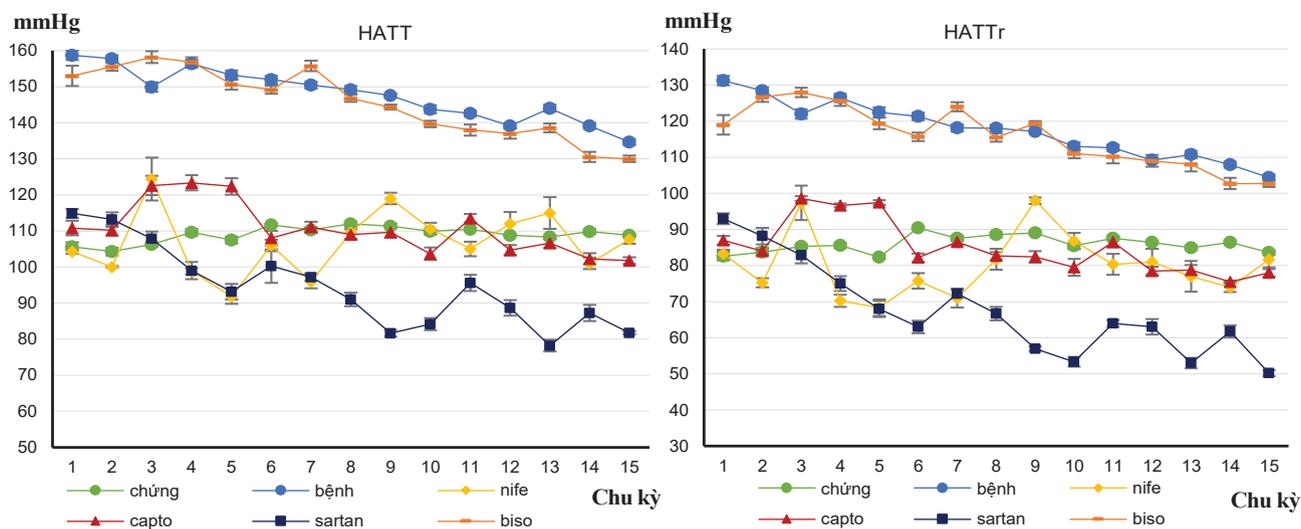
Kết quả thử nghiệm cho thấy, ở lô nife, huyết áp tâm thu giao động mạnh trong khoảng 92-124 mmHg, trong đó giao động lớn nhất được quan sát thấy ở chu kỳ 3 có huyết áp tâm thu là 124 mmHg, huyết áp tâm thu <120 mmHg chiếm 14/15 chu kỳ còn lại (hình 4).

Ở lô capto, huyết áp tâm thu >120 mmHg quan sát thấy ở chu kỳ 3-5, huyết áp tâm thu <120 mmHg là các chu kỳ còn lại chiếm 12/15 chu kỳ.

Ở lô sartan, huyết áp tâm thu phân bố khoảng 78-115 mmHg và giảm mạnh từ chu kỳ 1 đến chu kỳ 5, sau đó giảm liên tục đến chu kỳ 15, huyết áp tâm thu thấp nhất ghi nhận ở chu kỳ 13 là 78 mmHg.

Ở lô biso, huyết áp tâm thu gần như không có sự khác biệt so với lô bệnh nằm trong khoảng 130-158 mmHg, trong đó các chu kỳ có huyết áp tâm thu ≥120 mmHg chiếm 15/15 chu kỳ và không có chu kỳ nào có huyết áp tâm thu <120.

Kết quả bảng 3 cho thấy, ở lô nife, capto và sartan cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương trung bình đều giảm đáng kể so với lô bệnh, huyết áp tâm thu trung bình trên 15 chu kỳ giảm lần lượt là 41,25, 37,36 và 53,73 mmHg so với lô bệnh và huyết áp tâm trương trên 15 chu kỳ giảm



Hình 4. Chỉ số huyết áp trong 15 chu kỳ khảo sát tác động điều trị với thuốc đối chứng.

Bảng 3. Kết quả chỉ số tim mạch trung bình trên 15 chu kỳ trong đánh giá tác động điều trị tăng huyết áp bằng thuốc đối chứng.

Nhóm	Chỉ số sinh lý			Chỉ số trung bình 15 chu kỳ đo		
	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)	Nhịp tim (nhịp/phút)	HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)	Nhịp tim (nhịp/phút)
Lô chứng	111,84±1,90	87,81±2,26	497,63±17,44	109,09±2,24	86,12±2,31	480,91±23,28
Lô bệnh	110,68±2,40	86,03±2,96	474,07±40,43	147,98±7,25 [#]	117,61±7,88 [#]	496,70±44,82
Lô nife	108,61±2,70	85,15±2,34	494,34±22,75	106,73±8,75 ^{**}	80,12±8,82 ^{**}	489,89±55,69
Lô capto	109,24±1,73	84,60±2,16	445,70±29,11	110,62±7,12 ^{**}	84,96±7,35 ^{**}	408,12±41,95
Lô sartan	108,61±2,82	84,17±2,32	486,33±34,55	94,25±11,35 ^{**}	67,41±12,81 ^{**}	254,13±65,16
Lô biso	105,64±3,20	81,48±3,46	487,79±29,70	146,45±9,95 [#]	116,28±8,05 [#]	436,33±30,87

***p*<0,01: khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô bệnh, [#]*p*<0,01: khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng. HATT: huyết áp tâm thu, HATTr: huyết áp tâm trương.

lần lượt là 37,49, 32,65 và 50,20 mmHg. Đặc biệt, nhịp tim trên lô sartan giảm rất thấp, khoảng 50% so với các lô còn lại. Thử nghiệm chưa tìm thấy sự khác biệt trên các chỉ số tim mạch giữa lô biso và lô bệnh.

4. Bàn luận

Hiện nay, ở Việt Nam các mô hình dược lý về thử nghiệm tăng huyết áp trên chuột đang rất được quan tâm. Để khảo sát tác động của một thuốc hạ huyết áp, đòi hỏi phải trải qua nhiều quá trình nghiên cứu, do vậy việc xây dựng được các mô hình tăng huyết áp trên chuột là một trong những thử nghiệm đóng vai trò quan trọng trong sàng lọc và đánh giá tác động của các thuốc trên tim mạch. Mô hình được xây dựng dựa trên tác động dược lý của các thuốc gây bệnh và các thuốc điều trị, từ đó quan sát sự thay đổi các chỉ số tim mạch trên chuột, đặc biệt là 3 chỉ số huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và nhịp tim.

Kết quả khảo sát chỉ số tim mạch sinh lý trên 504 chuột nhất đực, chúng tôi thu được huyết áp tâm thu sinh lý là 109±14 mmHg, huyết áp tâm trương sinh lý là 83±15 mmHg và nhịp tim sinh lý là 463±121 nhịp/phút. Kết quả huyết áp tâm thu sinh lý có sự tương đồng với một số thử nghiệm trên chuột như: H. Duplain và cs (2001) [2] với huyết áp tâm thu sinh lý là 106±1 mmHg, P. Wiesel và cs (2001) [5] với huyết áp tâm thu sinh lý là 108±5 mmHg, V.T. Nguyen và cs (2014) [6] với huyết áp tâm thu sinh lý là 114±5,1 mmHg.

Bên cạnh đó, một số nghiên cứu có kết quả huyết áp tâm thu sinh lý khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi như: S. Rajagopalan và cs (1996) [7] với huyết áp tâm thu sinh

lý là 130±2 mmHg, G.C. Silva và cs (2016) [8] với huyết áp tâm thu sinh lý 128±4 mmHg, S. Sriramula và cs (2015) [9] với huyết áp tâm thu sinh lý 122±4 mmHg. Vì trong thử nghiệm của chúng tôi, vị trí đo huyết áp được thực hiện trên động mạch đuôi (ngoại vi) cách xa huyết áp trung tâm với thiết bị phát hiện huyết áp hoạt động trên cơ chế áp lực khí, nên có khác biệt với một số thiết bị hồng ngoại cho ngưỡng huyết áp lớn hơn.

Chúng tôi nhận thấy các chỉ số huyết áp tâm thu sinh lý trên chuột thấp hơn khoảng 10 mmHg so với trên người (120 mmHg), nhịp tim cao gấp 4-5 lần so với người (60-100 nhịp/phút) và huyết áp tâm trương tương tự trên người (80 mmHg). Theo hướng dẫn điều trị tăng huyết áp của các tổ chức như WHO, Ủy ban Liên Quốc gia lần thứ 7 (JNC7) thì mức huyết áp tâm thu bình thường là <120 mmHg, khi huyết áp tâm thu ≥140 mmHg (+20 mmHg) thì được chẩn đoán là tăng huyết áp. Từ đó, chúng tôi đưa ra mức tăng huyết áp trong thử nghiệm này là huyết áp tâm thu ≥130 mmHg.

Đồng thời, việc khảo sát tác động tăng huyết áp trên 15 chu kỳ có khoảng thời gian là 20 phút, tương tự với thời gian nghiên cứu gây tăng huyết áp cấp tính trên chuột bằng angiotensin II của M. Ye và cs (2012) [10] là 20 phút. Vì vậy, chúng tôi chọn 15 chu kỳ đo làm tiêu chuẩn thời gian khảo sát chỉ số tim mạch cho toàn bộ thử nghiệm.

Trong thử nghiệm điều trị tăng huyết áp bằng các thuốc đối chứng, tác động hạ huyết áp được nhận thấy ở các thuốc nifedipine, captopril [11], losartan đây là những thuốc tác động nhanh có cơ chế giãn mạch, còn bisoprolol là thuốc

tác động chậm với cơ chế giảm nhịp tim và giảm co bóp cơ tim, nên chưa tìm thấy tác động hạ huyết áp ở liều 50 mg/kg. Đặc biệt trên lô điều trị bằng losartan, nhịp tim giảm đáng kể, chứng tỏ ngoài cơ chế giãn mạch hạ huyết áp thì losartan còn có tác dụng làm giảm nhịp tim. Như vậy trong mô hình con tăng huyết áp với xylometazoline có vai trò gây co các tiểu động mạch kết hợp với atropine ngăn cơ chế bù trừ hạ nhịp tim đã gây tăng huyết áp tâm thu ≥ 130 mmHg và mô hình đáp ứng với các thuốc có tác động giãn mạch như nifedipine, captopril và losartan.

Việc xây dựng được mô hình đánh giá con tăng huyết áp, tạo nền tảng cho việc phát triển các mô hình tăng huyết áp khác ở Việt Nam, đồng thời tạo điều kiện nghiên cứu, bào chế, đánh giá một cách nhanh chóng tác động hạ huyết áp đối với các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu và hóa dược. Mặc dù vậy, mô hình vẫn còn nhiều hạn chế như: liều atropine chưa được khảo sát ở các liều khác nhau, thời gian khảo sát các chỉ số tim mạch còn ngắn.

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy, mô hình đánh giá con tăng huyết áp ở chuột nhất gây bởi xylometazoline kết hợp với atropine đạt mức huyết áp tâm thu ≥ 130 mmHg trên cả 15 chu kỳ (20 phút) và có đáp ứng với các thuốc điều trị có cơ chế giãn mạch như nifedipine, captopril và losartan. Kết quả này cho phép mô hình tăng huyết áp cấp tính được sử dụng để nghiên cứu khảo sát thuốc điều trị tăng huyết áp ở Việt Nam.

5. Kết luận

Nghiên cứu khảo sát được chỉ số tim mạch sinh lý trên 504 chuột đực với kết quả huyết áp tâm thu là 109 ± 14 mmHg, huyết áp tâm trương là 83 ± 15 mmHg và nhịp tim là 463 ± 121 nhịp/phút.

Xây dựng được mô hình đánh giá con tăng huyết áp trên chuột nhất với xylometazoline liều 1 mg/kg (IP) và atropine liều 0,4 mg/kg (SC) cho kết quả huyết áp tâm thu ≥ 130 mmHg liên tục trên 15 chu kỳ trong vòng 20 phút, phù hợp với điều kiện tăng huyết áp thực tế để ứng dụng khảo sát tác động hạ huyết áp của các thuốc điều trị.

Chứng minh được tác động hạ huyết áp của các thuốc nifedipine 6 mg/kg, losartan 100 mg/kg, captopril 100 mg/kg trong mô hình đánh giá con tăng huyết áp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] World Health Organization (2013), "A global brief on hypertension: Silent killer, global public health crisis", *World Health Day 2013*, 40pp.
- [2] H. Duplain, R. Burcelin, C. Sartori, et al. (2001), "Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase", *Circulation*, **104**(3), DOI: 10.1161/01.cir.104.3.342.
- [3] S.A. Doggrel, L. Brown (1998), "Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure", *Cardiovasc. Res.*, **39**(1), pp.89-105, DOI: 10.1016/s0008-6363(98)00076-5.
- [4] J.A.K. Roy, J.B. Halter, S.M. Gordon, et al. (1990), "Role of the central nervous system in hemodynamic and sympathoadrenal responses to cocaine in rats", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **255**(1), pp.154-160.
- [5] P. Wiesel, A.P. Patel, I.M. Carvajal, et al. (2001), "Exacerbation of chronic renovascular hypertension and acute renal failure in heme oxygenase-1-deficient mice", *Circulation Research*, **88**(10), pp.1088-1094, DOI: 10.1161/hh1001.091521.
- [6] V.T. Nguyen, T.T. Nguyen (2014), "Building a model of hypertension in experimental animals", *Journal of Practical Medicine*, **914**(3), pp.125-126 (in Vietnamese).
- [7] S. Rajagopalan, S. Kurz, M. Tarpey, et al. (1996), "Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone", *Journal of Clinical Investigation*, **97**(8), pp.1916-1923, DOI: 10.1172/JCI118623.
- [8] G.C. Silva, J.F. Silva, T.F. Diniz, et al. (2016), "Endothelial dysfunction in DOCA-salt-hypertensive mice: Role of neuronal nitric oxide synthase-derived hydrogen peroxide", *Clin. Sci. (Lond)*, **130**(11), pp.895-906, DOI: 10.1042/CS20160062.
- [9] S. Sriramula, H. Xia, P. Xu, et al. (2015), "Brain-targeted ACE2 overexpression attenuates neurogenic hypertension by inhibiting COX mediated inflammation", *Hypertension*, **65**(3), pp.577-586, DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04691.
- [10] M. Ye, J. Wysocki, M. Salem, et al. (2012), "Murine recombinant angiotensin-converting enzyme", *Hypertension*, **60**(3), pp.730-740, DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198622.
- [11] Y.M. Hardy, A.T. Jenkins (2011), "Hypertensive crises: Urgencies and emergencies", *U.S. Pharm.*, **36**(3), <https://www.uspharmacist.com/article/hypertensive-crises-urgencies-and-emergencies>, accessed 20 September 2022.