

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НОРМАЛИЗАЦИИ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ УНИЛАТЕРАЛЬНОЙ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Плисс М. Г.^{1,2}, Кузьменко Н. В.^{1,2}, Цырлин В. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталия Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Пархоменко, д. 15, лит. Б., Санкт-
Петербург, Россия, 194156.
E-mail: kuzmenko@niekf.ru

Статья поступила в редакцию 01.03.2019
и принята к печати 14.04.2019.

Резюме

Цель исследования — на модели вазоренальной гипертензии (2 почки, 1 зажим) изучить динамику компонентов спектра variability сердечного ритма (ВСР) в зависимости от стабильности гипертензии, развившейся после стенозирования почечной артерии. Эксперименты были поставлены на самцах стока Wistar. В ходе экспериментов проводилась регистрация на бодрствующих животных систолического артериального давления (САД), межсистолического интервала (МСИ), анализ спектра ВСР. Через 1–3 недели после клипирования почечной артерии подъем САД наблюдался у 21 из 33 крыс. Однако к 8 неделе наблюдений уровень САД нормализовался у 11 животных. Анализ исследуемых параметров животных, у которых после наложения зажима на почечную артерию был зарегистрирован неустойчивый подъем САД, показал уменьшение высокочастотного компонента (ВЧ) спектра ВСР при повышении САД. Нормализация САД происходила в течение 1–5 недель и сопровождалась восстановлением ВЧ и увеличением длины МСИ. Был сделан вывод, что при унилатеральной ишемии почки активируются, в том числе и механизмы, положительно влияющие на тонус вагуса, что противодействует подъему артериального давления и способствует нормализации его уровня.

Ключевые слова: вазоренальная гипертензия, систолическое артериальное давление, variability сердечного ритма.

Для цитирования: Плисс М.Г., Кузьменко Н.В., Цырлин В.А. Возможные механизмы нормализации уровня артериального давления при унилатеральной вазоренальной гипертензии. Трансляционная медицина. 2019; 6(2):46–55.

POSSIBLE MECHANISMS FOR NORMALIZATION OF THE LEVEL OF ARTERIAL PRESSURE WITH UNILATERAL VASORENAL HYPERTENSION

Pliss M. G.^{1,2}, Kuzmenko N. V.^{1,2}, Tsyrlin V. A.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kuzmenko Nataliya V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Parkhomenko Str., 15 b, Saint Petersburg,
Russia, 194156.
E-mail: kuzmenko@niekf.ru

Received 01 March 2019; accepted 14 April 2019.

Abstract

The purpose of the study is on the model of vasorenal hypertension (2 kidney, 1 clamp) to study the dynamics of heart rate variability (HRV) spectrum components depending on stability of hypertension, developed after renal artery clamping. Experiments were put on Wistar male rats. During experiments in awake animals conducted registration systolic blood pressure (SBP), beat-to-beat interval (RR), spectral analysis of HRV. 1–3 weeks after the clipping of the renal artery, an elevation of MAP was observed in 21 of 33 rats. However, by week 8 of observations, the level of SBP was normalized in 11 animals. Analysis of the parameters studied in animals in which, after applying a clamp to the renal artery, an unstable elevation in the SBP was registered, showed a decrease in the high-frequency component (HF) of the HRV spectrum with an increase in the SBP. Normalization of SBP occurred within 1–5 weeks and was accompanied by restoration of HF and an increase in the length of RR. It was concluded that with unilateral ischemia of the kidneys, including mechanisms that positively affect the tone of the vagus, which counteracts the rise in blood pressure and promotes the normalization of its level, are activated.

Key words: vasorenal hypertension, systolic blood pressure, heart rate variability.

For citation: Pliss MG, Kuzmenko NV, Tsyrlin VA. Possible Mechanisms for Normalization of the Level of Arterial Pressure with Unilateral Vasorenal Hypertension. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019; 6(2):46–55. (In Russ.)

Список сокращений: АД — артериальное давление; ВСР — вариабельность сердечного ритма; ВЧ — высокочастотная часть спектра; МСИ — межсистольный интервал; НЧ — низкочастотная часть спектра; САД — систолическое артериальное давление.

Введение

Атеросклеротическое поражение почечных артерий занимает второе место по распространенности после коронарных артерий и встречается у 5 % больных с артериальной гипертензией [1]. Установлено, что часто данная патология протекает бессимптомно и не сопровождается существенным повышением артериального давления (АД) [2]. Также в экспериментах на мышах в модели вазоре-

нальной гипертензии (2 почки, 1 зажим) с использованием телеметрического метода регистрации параметров гемодинамики исследователи наблюдали значительное повышение уровня АД в течение недели после наложения зажима на почечную артерию, в последующие 4 недели АД имело тенденцию к постепенному понижению [3].

Известно, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ишемии почки лежит в основе развития реноваскулярной гипертензии. Однако установлено, что при стенозировании почечной артерии активируются также механизмы, противодействующие повышению АД. Это нейрогенные механизмы, основным из которых является барорецепторный рефлекс [4], а также различные вазодилаторные субстанции,

выделяющиеся в ответ на ишемию, рост АД или гиперволемию: натрийуретический пептид (предсердный и мозговой) [5], ангиотензин -(1-7) [6], аденозин [7], простагландины [8]. Известно, что некоторые из этих веществ, помимо прямого вазодилаторного действия на стенку сосуда, оказывают положительное влияние на барорецепторную чувствительность, повышают тонус вагуса, а также увеличивают вариабельность сердечного ритма [9–13]. Так установлено, что натрийуретический пептид, выделяющийся из кардиомиоцитов в ответ на повышение АД и активацию ренин-ангиотензиновой системы [5], обладает кардиопротективным действием и усиливает тонус вагуса [9, 10]. Другие исследования показали, что ангиотензин-(1-7), образующийся в результате деградации ангиотензина II, увеличивает парасимпатические модуляции вариабельности сердечного ритма и усиливает барорецепторный рефлекс [11, 12]. Также установлено, что аденозин, секреция которого возрастает при ишемии, может повышать тонус вагуса [13]. Положительное влияние на барорецепторный рефлекс выявлено для простагландинов [14, 15].

Анализ вариабельности сердечного ритма позволяет косвенно оценить симпатические и парасимпатические влияния на работу сердца [16]. Цель нашего исследования на модели вазоренальной гипертензии (2 почки, 1 зажим) — изучить динамику компонентов спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР) в зависимости от стабильности гипертензии, развившейся после стенозирования почечной артерии.

Материалы и методы

Общие положения и протокол экспериментов

Эксперименты были поставлены на 41 лабораторной конвенциональной крысе-самце стока Wistar массой 250–300 г. Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде в стандартных лабораторных условиях. Протокол исследований был согласован с Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, и было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010).

Опыты проводились на модели вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим». Контролем служила группа ложно оперированных крыс. Опытная группа включала 33 крысы, контрольная — 8 животных.

В ходе экспериментов проводилась регистрация на хвосте бодрствующих животных систолического артериального давления (САД), межсистолического интервала (МСИ). Регистрировались исходные показатели, и затем после клипирования почечной

артерии (или ложнооперативного вмешательства) каждую неделю в течение 8 недель проходила регистрация исследуемых параметров.

По результатам 8 недель наблюдений за динамикой вазоренальной гипертензии клипированные крысы были разделены на три группы (в зависимости от уровня САД):

1) крысы с развившейся устойчивой вазоренальной гипертензией;

2) крысы без гипертензии (в течение всего периода наблюдений уровень САД оставался в норме);

3) крысы с неустойчивой гипертензией (наблюдались эпизоды гипертензии, но к 8-й недели наблюдений уровень САД нормализовался).

Отдельно подробно исследовались характеристики МСИ при первом зафиксированном подъеме САД (в 1 и 3 группах) и их изменения при нормализации САД (3 группа) или при сохранении устойчивой гипертензии (1 группа).

Через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию у всех крыс состояние клипированной почки оценивалось с помощью пальпации.

Модель вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим»

Исследование вазоренальной гипертензии проводилось на модели «2 почки, 1 зажим». Операция проводилась по стандартной методике [17]. Доступ к левой почке осуществлялся через разрез, произведенный на спине наркотизированной крысы (комбинированный наркоз: оксибутират Na 1–1,5 г/кг внутривенно и ингаляция севофлурана) левее и параллельно позвоночнику вниз от начала реберной дуги. Почка и ее сосудистый пучок аккуратно освобождались от прилегающих тканей, выделялась почечная артерия, и на нее накладывался зажим (Kent Scientific Corporation), оставляющий просвет артерии диаметром 0,30 мм. Рана обрабатывалась порошком бицилина-5 (ОАО «Синтез») и послойно зашивалась. Ложно-оперативное вмешательство проводилось аналогично, но без постановки зажима.

Неинвазивная регистрация параметров гемодинамики

Параметры гемодинамики регистрировались на бодрствующих крысах, зафиксированных в restrainer, с использованием компьютерной программы Chart на NIBP-системе неинвазивного измерения кровяного давления (ADInstruments Pty Ltd), включающей ML125 NIBP-контроллер, MLT125R-датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Частота опроса — 100 Гц, FFT — 1024. Данная система позволяет неинвазивно регистри-

ровать САД на хвостовой артерии крысы, а также рассчитывать МСИ и проводить спектральный анализ variability ритма.

Для оценки динамики изменений в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с помощью программы Chart проводился спектральный анализ ВСР. Для анализа брались участки записи пульсаций продолжительностью 40 с. С помощью математических методов, принятых Европейским обществом кардиологии и Североамериканским обществом электростимуляции и электрофизиологии (American Heart Association, 1996) [16], проводился расчет в $ms^2/Гц$ низкочастотной части

спектра (НЧ: 0,15–0,8 Гц), используемой как маркер симпатической модуляции, и высокочастотной части спектра (ВЧ: 0,8–2,5 Гц), характеризующей вагусную активность. По соотношению НЧ/ВЧ делался вывод о симпато-вагусном балансе в регуляции работы сердца.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 6.0 и Excel 2010.

Нормальность распределения выборок устанавливалась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения две неза-

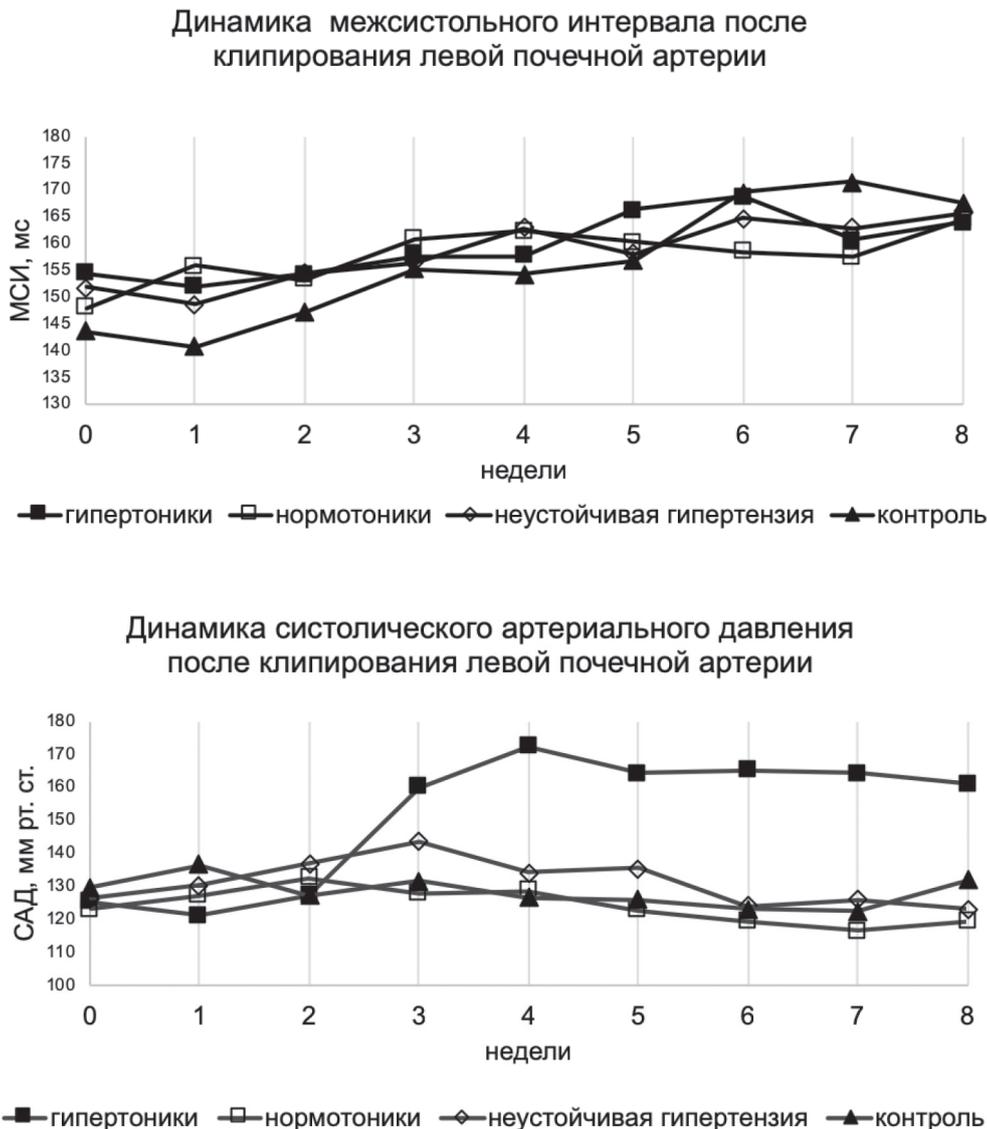


Рис. 1. Динамика систолического артериального давления и межсистолического интервала после клипирования левой почечной артерии

Данные представлены в виде медиан: n (животные с гипертензией) = 10; n (животные, у которых гипертензия не развивалась) = 11; n (животные, у которых развилась неустойчивая гипертензия) = 12; n (контрольная группа) = 8; *p < 0,05 относительно контрольной группы

зависимые группы сравнивались с помощью *t*-теста Стьюдента для независимых выборок, две зависимые группы сравнивались с помощью *t*-теста Стьюдента для зависимых выборок. Результаты представлены в виде «среднее значение \pm стандартная ошибка среднего». При распределении, отличном от нормального, две независимые группы сравнивались с помощью *U*-критерия Манна–Уитни, две зависимые группы с помощью *W*-критерия Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты

Животные контрольной и опытных групп существенно не отличались по величине исходных параметров гемодинамики и компонентов спектра вариабельности сердечного ритма (рис. 1, 2). Крысы, у которых после стенозирования почечной артерии развивалась устойчивая гипертензия, не отличались по исходным параметрам гемодинамики и компонентам спектра вариабельности МСИ от животных, у которых устойчивая гипертензия не развивалась (рис. 1, 2).

Через 1–4 недели после наложения зажима на почечную артерию у 21 из 33 крыс наблюдался подъем САД (в среднем до 153,5 мм рт. ст.). В последующем у 10 крыс развилась устойчивая вазоренальная гипертензия и к 8-й недели наблюдения уровень САД у этих животных составил 161 (150; 181) мм рт. ст., а длина МСИ — 164 (158; 169) мс (см. рис. 1). У 11 животных после первоначального подъема (первоначальный подъем САД происходил у 3 крыс через 1 неделю, у 5 крыс — через 2 недели, у 2 крыс — через 3 недели, у 1 крысы — через 4 недели после клипирования почечной артерии), уровень САД оставался повышенным 1–5 недель, затем САД падало до исходной величины, и к 8-й недели наблюдений уровень САД у этих крыс был 123 (118; 134) мм рт. ст., длина МСИ — 166 (158; 176) мс (см. рис. 1). У крыс с неустойчивой гипертензией подъем САД сопровождался уменьшением ВЧ и увеличением НЧ/ВЧ-компонента спектра ВСР (по сравнению с исходной величиной); при нормализации САД наблюдалось увеличение длины МСИ и восстановление ВЧ-компонента, НЧ/ВЧ-компонент оставался выше исходного уровня (табл. 1). В противоположность, у животных, у которых впоследствии развивалась устойчивая гипертензия, при первоначальном подъеме САД не наблюдалось существенных изменений компонентов спектра ВСР, однако дальнейшее развитие гипертензии сопровождалось значительным увели-

чением НЧ/ВЧ (по сравнению с исходным значением) (см. табл. 1). В группе крыс, у которых после наложения зажима на почечную артерию не отмечалось эпизодов подъема САД, через 8 недель после клипирования уровень САД был существенно ниже, чем в контроле — 119 (108; 126) мм рт. ст. по сравнению с 132 (127; 134) мм рт. ст., $p < 0,05$ (см. рис. 1). К 8-й неделе наблюдений животные всех групп имели сходную длину и вариабельность МСИ (рис. 1, 2).

У всех клипированных животных через 1–2 недели после наложения зажима на почечную артерию наблюдалась тенденция к увеличению НЧ и НЧ/ВЧ-компонентов спектра ВСР по сравнению с контролем (см. рис. 2). Так, через 2 недели после клипирования почечной артерии у клипированных крыс с гипертензией НЧ-компонент был 48 ± 21 мс²/Гц, у клипированных крыс без гипертензии — 38 ± 9 мс²/Гц, а у контрольных животных — 14 ± 2 мс²/Гц ($p < 0,05$). В дальнейшем животные контрольной и опытных групп существенно не различались по величине компонентов спектра ВСР. Исключением было значительное ($p < 0,05$) снижение ВЧ-компонента до 107 ± 5 мс²/Гц по сравнению с контролем (148 ± 9 мс²/Гц) через 7 недель после клипирования почечной артерии в группе крыс, у которых наложения зажима не вызывало подъема САД (см. рис. 2).

Пальпация ишемизированной почки не выявила значительных изменений ее размеров у животных ни одной из групп.

Обсуждение

В модели вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим», использованной в наших экспериментах, имеет место наличие компенсаторных механизмов, противодействующих развитию гипертензии [18]. Итогом этого является то, что после наложения зажима на одну из почечных артерий стабильная вазоренальная гипертензия развивалась только у 10 из 33 клипированных крыс. В других работах с моделью «2 почки, 1 зажим» при использовании калиброванного зажима авторы обычно сообщают о том, что из всех клипированных животных отбирали тех, у которых уровень САД был выше 150 мм рт. ст., не называя процентный выход гипертензивных животных [17].

Известно, что развитие гипертензии сопряжено с изменением симпато-вагальных влияний на работу сердца, что вызывает изменения в компонентах спектра ВСР. Клинические исследования показали, что у пациентов со стабильной артериальной гипертензией наблюдается уменьшение спектра ВСР (как низко- так и высокочастотного компонентов)

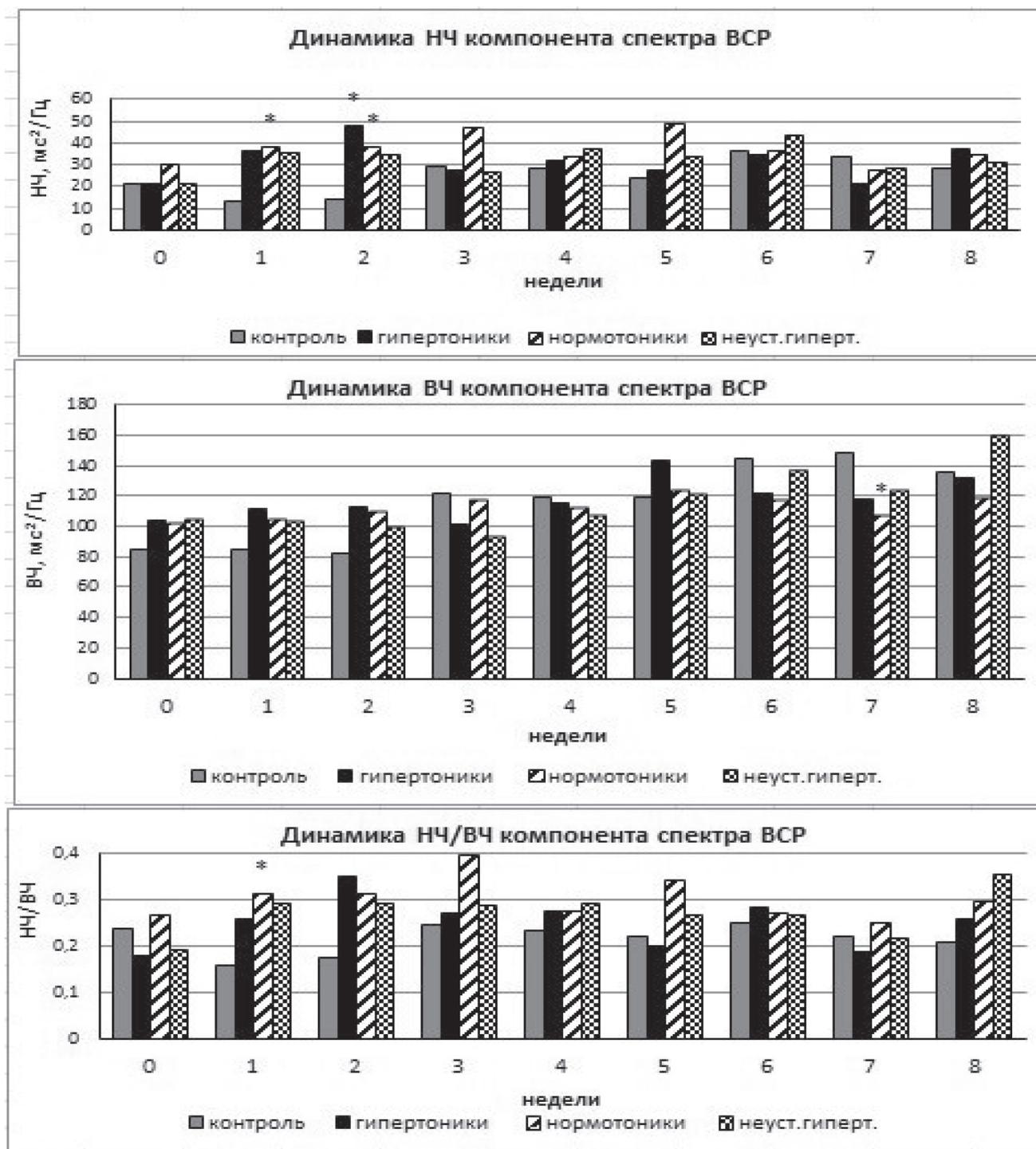


Рис. 2. Динамика компонентов спектра variability сердечного ритма после клипирования левой почечной артерии

Данные представлены в виде средних значений: n (животные с гипертензией) = 10; n (животные, у которых гипертензия не развивалась) = 11; n (животные, у которых развилась неустойчивая гипертензия) = 12; n (контрольная группа) = 8; *p < 0,05 относительно контрольной группы

по сравнению с людьми с нормальным уровнем АД [19]. Также уменьшение ВСР было обнаружено в экспериментах на спонтанно-гипертензивных крысах линии SHR [20] и на модели вазоренальной гипертензии (1 почка, 1 зажим) [21]. Однако наблюдения за пациентами с начальной стадией

гипертонической болезни выявили компенсаторное увеличение парасимпатических маркеров ВСР в ответ на повышение симпатической активности [22]. В экспериментах на крысах с моделью вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим» исследователи также наблюдали увеличение ВЧ-компонента

Таблица 1. Сравнение параметров гемодинамики и компонентов спектра variability сердечного ритма у крыс с неустойчивой и стабильной гипертензией

Параметры	Крысы с неустойчивой гипертензией (n = 11)			Крысы со стабильной гипертензией (n = 10)		
	Исходное	В момент первого зафиксированного подъема САД	При нормализации САД	Исходное	В момент первого зафиксированного подъема САД	Через 1 неделю после подъема САД
САД, мм рт. ст.	126,0 ± 2,7	159,5 ± 4,7**	126,3 ± 4,1	122,9 ± 3,9	158,3 ± 3,4**	168,9 ± 5,8**
МСИ, мс	156,6 ± 4,7	157,2 ± 5,2	163,9 ± 5,8**	155,0 ± 3,7	157,3 ± 2,4	156,5 ± 3,0
НЧ, мс ² /Гц	21,6 ± 6,5	32,7 ± 17,1	33,9 ± 15,6	21,0 ± 7,4	29,8 ± 6,3	30,4 ± 4,7
ВЧ, мс ² /Гц	104,4 ± 10,4	94,3 ± 12,1*	106,1 ± 12,9	104,2 ± 13,9	115,3 ± 14,9	101,8 ± 12,1
НЧ/ВЧ	0,19 ± 0,04	0,27 ± 0,09*	0,27 ± 0,07*	0,18 ± 0,02	0,23 ± 0,04	0,30 ± 0,04*

Примечания: *p < 0,05, **p < 0,01 — достоверность относительно исходного значения; САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистоличный интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра variability сердечного ритма (ВСП); ВЧ — высокочастотный компонент спектра ВСП; n — количество животных в группе.

спектра ВСП через 3 недели после клипирования почечной артерии, которое в последующие недели сменялось его угнетением. При этом барорецепторный рефлекс существенно снижался уже через 5 дней после стенозирования почечной артерии, 1–4 недели после клипирования величина барорецепторного рефлекса оставалась меньше контрольных значений, но стабильной, затем угнетение барорецепторного рефлекса усиливалось, а гипертензия достигала максимальных значений [23].

В нашем исследовании через 1–2 недели после стенозирования почечной артерии мы наблюдали тенденцию к увеличению НЧ и НЧ/ВЧ-компонентов спектра ВСП у клипированных крыс по сравнению с контрольными животными. Это может свидетельствовать об усилении активности симпатической нервной системы в ответ на ишемию почки. В опытах на крысах с этой моделью гипертензии нами было обнаружено увеличение активности симпатической нервной системы, причем максимальные значения НЧ и НЧ/ВЧ совпадали с максимальным усилением электрической активности, регистрируемой на шейном симпатическом стволе [24]. Отдельные авторы сообщают об увеличении уровня норадреналина в плазме при одностороннем стенозе почечной артерии [25, 26]. В последующие недели (3–8 неделя) наблюдений за развитием вазоренальной гипертензии мы не выявили существенных различий в величине компонентов спектра ВСП клипированных и контрольных животных. Однако в экспериментах с SPF крысами стока

Wistar мы наблюдали угнетение ВСП у животных с устойчивой вазоренальной гипертензией [27, 28]. Известно, что на ВСП оказывают влияние многочисленные эндогенные и экзогенные факторы [29], и это затрудняет выявление закономерностей при исследовании динамики компонентов спектра ВСП. Исследования на животных с SPF-статусом позволяют минимизировать эти факторы [28].

Отдельный анализ крыс, у которых через 1–3 недели после наложения зажима на почечную артерию наблюдалось неустойчивый подъем САД, показал уменьшение ВЧ-компонента спектра ВСП при повышении САД и его восстановление до нормального уровня при нормализации САД. Нормализация САД также сопровождалась увеличением длины МСИ. Первоначальный подъем САД в группе животных с нестабильной гипертензией происходил у 3 крыс через 1 неделю, у 5 крыс — через 2 недели, у 2 крыс — через 3 недели, у 1 крысы — через 4 недели после клипирования почечной артерии. Это исключает единственное воздействие динамики послеоперационного отека, который мог усилить ишемию почки, на рост и нормализацию САД. Известно, что падение АД при вазоренальной гипертензии может происходить при значительной атрофии или удалении ишемизированной почки [30]. В наших исследованиях пальпация клипированной почки не выявила существенных изменений ее размеров у животных ни одной из групп.

Наблюдаемое нами уменьшение ВЧ-компонента спектра ВСП у крыс с неустойчивой гипертензией

через 1–4 недели после клипирования почечной артерии, вероятно, свидетельствует об угнетении тонуса вагуса, вызванного повышением уровня ангиотензина II в ответ на ишемию почки. В экспериментах показано воздействие ангиотензина II на ядро солитарного тракта, где локализованы вторичные афферентные нейроны барорецепторной рефлекторной дуги [31, 32]. Ранее нами было установлено, что вероятность развития вазоренальной гипертензии и уровень повышения АД после клипирования почечной артерии находятся в прямой зависимости от исходной величины барорецепторного рефлекса [4]. Поскольку в наших экспериментах САД стабилизировалось в течение 1–5 недель после первоначального повышения, исключается влияние только нейрогенных механизмов на этот процесс. В ряде исследований установлено, что в хронической фазе вазоренальной гипертензии концентрация в плазме ангиотензина II нормализуется [18, 33]. В динамике развития вазоренальной гипертензии снижение активности ренин-ангиотензиновой системы сопряжено с увеличением секреции натрийуретических пептидов (предсердного и мозгового), обладающих выраженным гипотензивным и кардиопротективным действием [5, 9, 10, 18, 27, 34, 35]. Кроме того, при деградации ангиотензина II образуются другие вещества и некоторые из них, например ангиотензин (1-7), обладают сосудорасширяющими свойствами и способны усиливать барорецепторный рефлекс [6, 11]. Также известно, что стенозирование почечной артерии активирует секрецию аденозина [7] и простагландинов [8], для которых установлено также положительное влияние на барорецепторный рефлекс и вариабельность сердечного ритма [9–15]. Возможно, действием вазодилататоров, а также снижением концентрации ангиотензина II и объясняется восстановление ВЧ-компонента спектра вариабельности сердечного ритма, увеличение длины МСИ и нормализация САД, наблюдаемые нами у некоторых животных с ишемией почки, а также и тот факт, что у части животных после клипирования почечной артерии весь период наблюдений значения САД не отличались или даже были ниже, чем у животных из контрольной группы. Это предположение подтверждается и повышением уровня мРНК предсердного натрийуретического пептида в миокарде левого желудочка у всех крыс с клипированной почечной артерией (независимо от уровня САД), которое мы описали в предыдущей статье [27]. Это свидетельствует в пользу того, что у клипированных крыс с нормальным уровнем САД случались эпизоды повышения АД, и, возможно, выделившийся натрийур-

етический пептид способствовал нормализации уровня АД. Однако у части крыс даже при повышенной концентрации мРНК натрийуретического пептида САД оставалось на высоком уровне. Это может быть связано с другими компенсаторными механизмами, которые могут различаться у разных особей, например с артериальным барорецепторным рефлексом. Ранее нами было показано, что при развитии вазоренальной гипертензии барорефлекс уменьшается в среднем на 55–58 %, и у тех крыс, у которых исходная величина артериального барорефлекса была больше, через 8 недель после клипирования почечной артерии, он тоже был больше, а уровень АД — меньше по сравнению с крысами с меньшей исходной величиной барорецепторного рефлекса [4].

В итоге при односторонней ишемии почки активируются, в том числе и механизмы, положительно влияющие на тонус вагуса, которые противодействуют подъему АД и способствуют нормализации его уровня.

Заключение

1. В первые 2 недели после одностороннего стеноза почечной артерии у всех клипированных крыс отмечается тенденция увеличения маркеров симпатической активности спектра ВСР.

2. В модели вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим» существенный устойчивый подъем АД происходит не у всех крыс. У некоторых животных при регистрации не наблюдалось эпизодов повышения АД, у других — подъем АД был неустойчивым, нормализация АД происходила в течение 1–5 недель и сопровождалась увеличением МСИ и ВЧ-компонента спектра ВСР.

3. В итоге при односторонней ишемии почки активируются, в том числе и механизмы, положительно влияющие на тонус вагуса, которые противодействуют подъему АД и способствуют нормализации его уровня.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Safian RD, Textor SC. Renal-Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344(6):431–442.
2. Olin JW. Renal Artery Disease: Diagnosis and Management. *Mt Sinai J Med.* 2004;71(2):73–85.
3. Griol-Charhbil V, Sabbah L, Colucci J et al. Tissue Kallikrein Deficiency and Renovascular Hypertension in the Mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(5):R1385–R1391.

4. Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Baroreceptor Reflex Role in Blood Pressure Long-Term Regulation. Arterial'naya Gipertenziya=Arterial Hypertension. 2009;15(6):679–682. In Russian [Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Участие артериального барорецепторного рефлекса в долговременной регуляции артериального давления. Артериальная гипертензия. 2009;15(6):679–682].
5. Demerath T, Staffel J, Schreiber A et al. Natriuretic Peptides Buffer Renin-Dependent Hypertension. Am J Physiol Renal Physiol. 2014;306(12):F1489–F1498.
6. Van Twist DJ, Houben AJ, De Haan MW et al. Angiotensin-(1-7)-Induced Renal Vasodilation is Reduced in Human Kidneys with Renal Artery Stenosis. J Hypertens. 2014;32(12):2428–2432.
7. Ohnishi A, Li P, Branch RA et al. Adenosine in Renin-Dependent Renovascular Hypertension. Hypertension. 1988;12(2):152–161.
8. Vacek L, Bravený P, Drápelová L. The Effect of Prostaglandins E2 and F2 Alpha on Carotid Blood Flow in Rats with Renovascular Hypertension. Physiol Bohemoslov. 1989;38(6):481–487.
9. Bianciotti LG, de Bold AJ. Modulation of Cardiac Natriuretic Peptide Gene Expression Following Endothelin Type A Receptor Blockade in Renovascular Hypertension. Cardiovasc Res. 2001;49(4):808–816.
10. Woods RL. Cardioprotective Functions of Atrial Natriuretic Peptide and B-type Natriuretic Peptide: A Brief Review. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004;31(11):791–794.
11. Cunha TM, Lima WG, Silva ME et al. The Nonpeptide ANG-(1-7) Mimic AVE 0991 Attenuates Cardiac Remodeling and Improves Baroreflex Sensitivity in Renovascular Hypertensive Rats. Life Sci. 2013;92(4–5):266–275.
12. Garcia-Espinosa MA, Shaltout HA, Gallagher PE et al. In Vivo Expression of Angiotensin-(1-7) Lowers Blood Pressure and Improves Baroreflex Function in Transgenic (mRen2)27 Rats. J Cardiovasc Pharmacol. 2012;60(2):150–157.
13. Pelleg A, Mitsuoka T, Mazgalev T et al. Vagal Component in the Chronotropic and Dromotropic Actions of Adenosine and ATP. Prog Clin Biol Res. 1987;230:375–384.
14. Chappleau MW, Hajduczuk G, Abboud FM. Paracrine Role of Prostanoids in Activation of Arterial Baroreceptors: An Overview. Clin Exp Hypertens. 1991;13(5):817–824.
15. Chen HI, Chappleau MW, McDowell TS et al. Prostaglandins Contribute to Activation of Baroreceptors in Rabbits. Possible Paracrine Influence of Endothelium. Circ Res. 1990;67(6):1394–1404.
16. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996;93(5):1043–1065.
17. Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK. Angiotensin II-Noradrenergic Interactions in Renovascular Hypertensive Rats. J Clin Invest. 1987;80(2):443–457.
18. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of Renovascular Hypertension. Hypertension. 1991;17(5):707–719.
19. Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M et al. Studies on Cardiac Sympathovagal Balance and Large Artery Distensibility in Patients with Untreated Essential Hypertension. J Hum Hypertens. 1999;13(5):315–319.
20. Friberg P, Karlsson B, Nordlander M. Autonomic Control of the Diurnal Variation in Arterial Blood Pressure and Heart Rate in Spontaneously Hypertensive and Wistar-Kyoto Rats. J Hypertens. 1989;7(10):799–807.
21. Souza HC, Martins-Pinge MC, Dias da Silva VJ et al. Heart Rate and Arterial Pressure Variability in the Experimental Renovascular Hypertension Model in Rats. Auton Neurosci. 2008;139(1–2):38–45.
22. Golubeva GYu, Golubev YuYu, Melentyev AS. Comparative Analysis of Heart Rate Variability in Patients with a Complicated and Uncomplicated arterial hypertension. Vestnik Rossijskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta=Bulletin Of The Russian State Medical University. 2012;6:5–8. In Russian. [Голубева Г. Ю., Голубев Ю. Ю., Мелентьев А. С. Сравнительный анализ variability сердечного ритма у больных с осложненным и неосложненным течением артериальной гипертензии. Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. 2012;6:5–8].
23. Oliveira-Sales EB, Toward MA, Campos RR et al. Revealing the Role of the Autonomic Nervous System in the Development and Maintenance of Goldblatt Hypertension in Rats. Auton Neurosci. 2014;183:23–29.
24. Kuzmenko NV, Shcherbin YI, Pliss MG et al. Changes of the Sympathetic Activity in the Heart and Vessels in the Development of Experimental Vasorenal Hypertension (2 Kidneys -1 Clip). Arterial'naya Gipertenziya=Arterial Hypertension. 2014;20(6):515–521. In Russian. [Кузьменко Н. В., Щербин Ю. И., Плисс М. Г. и др. Характер изменения симпатической активности к сердцу и сосудам при развитии экспериментальной вазоренальной гипертензии (2 почки — 1 зажим). Артериальная гипертензия. 2014;20(6):515–521].
25. Zhu GQ, Xu Y, Zhou LM et al. Enhanced Cardiac Sympathetic Afferent Reflex Involved in Sympathetic Overactivity in Renovascular Hypertensive Rats. Exp Physiol. 2009;94(7):785–94.
26. Zhu X, Zhou Z, Zhang Q et al. Vaccarin Administration Ameliorates Hypertension and Cardiovascular Remodeling in Renovascular Hypertensive Rats. J Cell Biochem. 2018;119(1):926–937.
27. Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Golovkin AS et al. To the Analysis of Possible Mechanisms of Unilateral Vasorenal Hypertension Development. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova=Russian physiological journal I. M. Sechenov. 2017; 103 (12): 1377–1394. In Russian [Кузьменко Н. В., Князева А. А., Головкин А. С. и др. К анализу возможных механизмов развития унилатеральной вазоренальной гипертензии. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017;103(12):1377–1394].
28. Pliss MG, Kuzmenko NV, Knyazeva AA et al. Effect of the Quality of Laboratory Rats on the Dynamics of Parameters in the Development of Vasorenal Hypertension in the “2 Kidneys, 1 Clamp” Model. Translyacionnaya medicina=Translational Medicine. 2018;5(5):53–61. In Russian. [Плисс М. Г., Кузьменко Н. В., Князева А. А. и др. Влияние качества лабораторных крыс на динамику параметров при развитии вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». Трансляционная медицина. 2018;5(5):53–61].
29. Fatisson J, Oswald V, Lalonde F. Influence Diagram of Physiological and Environmental Factors Affecting Heart

Rate Variability: An Extended Literature Overview. *Heart Int.* 2016;11(1):e32–e40.

30. Nyström HC, Jia J, Johansson M et al. Neurohormonal Influences on maintenance and reversal of two-kidney one-clip renal hypertension. *Acta Physiol Scand.* 2002;175(3):245–251.

31. Polson JW, Dampney RA, Boscan P et al. Differential Baroreflex Control of Sympathetic Drive by Angiotensin II in the Nucleus Tractus Solitarii. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293(5):R1954–R1960.

32. Yao F, Sumners C, O'Rourke ST et al. Angiotensin II Increases GABAB Receptor Expression in Nucleus Tractus Solitarii of Rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(6):H2712–H2720.

33. Gao S, Park BM, Cha SA et al. Oxidative Stress Increases the Risk of Pancreatic β Cell Damage in Chronic Renal Hypertensive Rats. *Physiol Rep.* 2016;4(16). pii:e12900.

34. Saliba Y, Chouery E, Mégarbané A et al. Microalbuminuria Versus Brain Natriuretic Peptide in Cardiac Hypertrophy of Hypertensive Rats. *Physiol Res.* 2010;59(6):871–880.

35. Galkina MV, Baskina OS, Bugrova ML. The Study of Synthesis, Accumulation and Release Processes of Atrial and Brain Natriuretic Peptides in Experimental Renovascular Hypertension. *Sovremennyye tekhnologii v medicine=Modern technologies in medicine.* 2015;7(2):33–40. In Russian [Галкина М. В., Баскина О. С., Бугрова М. Л. Исследование процессов синтеза, накопления и выброса предсердного и мозгового натрийуретических пептидов при экспериментальной вазоренальной гипертензии. *Современные технологии в медицине.* 2015;7(2):33–40].

Информация об авторах:

Плисс Михаил Гениевич, к.м.н., заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; заведующий лабораторией биофизики кровообращения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Кузьменко Наталия Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Pliss Mikhail G., MD, PhD, Head of the Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre; Head of the Laboratory of Biophysics of Blood Circulation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Kuzmenko Nataliya V., PhD, Senior Researcher of the Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre; Senior Researcher of the Laboratory of Biophysics of Blood Circulation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Tsyrlin Vitaliy A., MD, PhD, Dr. Sc., Professor, Leading Researcher of the Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre; Professor of the Department for Pharmacology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.