

МЕТААНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РЕНОВАСКУЛЯРНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ «2 ПОЧКИ, 1 ЗАЖИМ» ОТ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С ОБРАЗОМ ЖИЗНИ

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

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 Наталья Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 01.02.2023
и принята к печати 28.04.2023.

Резюме

Актуальность. К поддающимся контролю факторам риска развития артериальной гипертензии ВОЗ относит нездоровый рацион питания, недостаточную физическую активность, нарушение режима дня. К настоящему времени в большом количестве экспериментальных исследований на крысах изучено влияние на развитие унилатеральной реноваскулярной гипертензии (УРГ) пищевых добавок (минералов, витаминов, флавоноидов, кофеина, жиров, углеводов), физической активности и терапии мелатонином. **Цель.** Провести метаанализ исследований, посвященных факторам риска развития УРГ. **Материалы и методы.** Поиск публикаций осуществлялся в базах PubMed, Scopus, Google Scholar. Всего было отобрано 52 публикации. **Результаты.** Проведенный нами метаанализ результатов экспериментальных исследований реноваскулярной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» показывает, что выраженность гипертензии снижается при обогащении диеты калием, а также различными антиоксидантами (витамином С, флавоноидами, мелатонином), уменьшающими окислительный стресс в ишемизированной почке. Кроме того, физическая нагрузка может способствовать снижению АД (артериального давления) при УРГ, но при этом она усиливает гипертрофию миокарда. Не выявлен гипертензивный эффект повышенного потребления хлорида натрия при стенозировании почечной артерии, а также не выявлен какой-либо эффект обогащения диеты кальцием или магнием на развитие УРГ. При этом потребление кофеина существенно увеличивает активность ренина плазмы и АД при УРГ. **Заключение.** Практически все экспериментальные работы, включенные в наш метаанализ, исследовали влияние факторов на развитие УРГ, но не их эффект в отношении величины АД в хронической стадии УРГ.

Ключевые слова: артериальное давление, диета, образ жизни, реноваскулярная гипертензия, стенозирование почечной артерии, физическая нагрузка.

Для цитирования: Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Метаанализ зависимости развития экспериментальной реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим» от факторов, связанных с образом жизни. Трансляционная медицина. 2023;10(3):183-208. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-183-208.

META-ANALYSIS OF DEPENDENCE OF THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL RENOVASCULAR HYPERTENSION “2 KIDNEYS, 1 CLAMP” ON LIFESTYLE FACTORS

Nataliya V. Kuzmenko^{1,2}, Vitaliy A. Tsyrlin¹, Mikhail G. Pliss^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nataliya V. Kuzmenko,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Received 01 February 2023; accepted
28 April 2023.

Abstract

Background. According to WHO controllable hypertension risk factors include an unhealthy diet, physical inactivity, and wrong daily routine. To date, a large number of experimental studies in rats have studied the effect on the development of unilateral renovascular hypertension (URH) of dietary supplements (minerals, vitamins, flavonoids, caffeine, fats, carbohydrates), physical activity and melatonin therapy. **Objective.** To conduct a meta-analysis of studies on risk factors for the development of URH. **Design and methods.** The search for publications was carried out in the PubMed, Scopus, Google Scholar databases. A total of 52 publications were selected. **Results.** The severity of hypertension decreases when the diet is enriched with potassium, as well as with various antioxidants (vitamin C, flavonoids, melatonin), which reduce oxidative stress in the ischemic kidney. In addition, physical activity can help reduce blood pressure in URH, but at the same time, it increases myocardial hypertrophy. There was no hypertensive effect of increased sodium chloride intake in renal artery stenosis, and no effect of calcium or magnesium supplementation on the URH development. At the same time, caffeine intake significantly increases plasma renin activity and blood pressure in URH. **Conclusion.** The majority of experimental studies included in our meta-analysis investigated the influence of factors on the development of URH, but not their effect on blood pressure in the chronic stage of URH.

Key words: blood pressure, diet, exercise, lifestyle, renal artery stenosis, renovascular hypertension.

For citation: Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Meta-analysis of dependence of the development of experimental renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp” on lifestyle factors. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023;10(3):183-208. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-3-183-208.

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АРП — активность ренина плазмы, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление, УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Введение

Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения, во всем мире насчитывает-

ся 1,28 млрд людей с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте от 30 лет и старше, причем АГ и ее осложнения остаются одной из ведущих причин смерти [1].

Реноваскулярная гипертензия, которая развивается обычно в результате унилатерального стеноза почечной артерии (чаще по причине атеросклероза, реже по другим причинам), составляет приблизительно 4 % от всех случаев АГ [2]. Механизмы развития унилатеральной реноваскулярной гипертензии (УРГ) хорошо изучены на живот-

ных в модели «2 почки, 1 зажим», предложенной Голдблаттом. Гемодинамически значимый стеноз почечной артерии (50 % и более) вызывает активацию ренин-ангиотензиновой-альдостероновой системы [2, 3]. Ангиотензин II является сильным вазоконстриктором и симпатомиметиком, облегчает выделение норадреналина и угнетает барорецепторный рефлекс [4]. Альдостерон способствует удержанию ионов Na^+ . Проведенный нами метаанализ экспериментальных исследований развития УРГ у крыс показал, что при УРГ происходит увеличение потребления воды, диуреза и экскреции ионов Na^+ и K^+ , при этом уровень циркулирующего Na^+ существенно не изменяется, а уровень K^+ несколько уменьшается [5]. Также есть наблюдения о существенной роли окислительного стресса в развитии УРГ [6, 7]. В ряде исследований наблюдали при УРГ существенное снижение оксида азота и продуктов его распада [8–10]. Поддержанию УРГ в хронической стадии способствует ремоделирование сердца и сосудов, вызванное гемодинамической нагрузкой и действием ангиотензина II и эндотелина-1 [3, 5, 8].

Приблизительно к 14–24 неделе после стенозирования почечной артерии активность ренина плазмы (АРП) нормализуется [5]. Клинические исследования показывают, что только у 50 % пациентов с УРГ наблюдается АРП выше нормы [11]. Кроме того, при УРГ активируются и механизмы, противодействующие повышению артериального давления (АД). Так, в ответ на активацию ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и подъем АД увеличивается секреция натрийуретических пептидов [5]. Ишемия почки стимулирует выделение аденозина [12], а ангиотензин II деградирует до вазодилататора ангиотензина (1–7) [13]. Клинические исследования показали, что даже при стенозе почечной артерии более 70 % устойчивая гипертензия возникает не у всех пациентов [14]. При моделировании гипертензии «2 почки, 1 зажим» мы наблюдали развитие гипертензии только у 30–40 % животных. Также мы выявили обратную зависимость величины подъема АД после стенозирования почечной артерии от исходной величины барорецепторного рефлекса, основного вегетативного механизма поддержания АД на нормальном уровне [15, 16].

К подающим контролем факторам риска развития АГ Всемирная организация здравоохранения относит нездоровый рацион питания (чрезмерное потребление поваренной соли, значительное содержание насыщенных жиров и трансжиров в пище, недостаточное потребление овощей и фруктов), недостаточную физическую активность, наруше-

ние режима дня, употребление табака и алкоголя, а также избыточную массу тела и ожирение [1]. К настоящему времени в большом количестве экспериментальных исследований на крысах изучено влияние на развитие УРГ пищевых добавок (минералов, витаминов, флавоноидов, кофеина, жиров, углеводов), физической активности и терапии мелатонином. Цель настоящей работы — провести метаанализ этих исследований. Это поможет не только скорректировать диету и образ жизни для пациентов с УРГ, но улучшить понимание механизмов развития данного заболевания.

Материалы и методы

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск публикаций осуществлялся независимо двумя исследователями.

Для метаанализа были отобраны публикации, посвященные влиянию диеты (минеральный состав, кофеин, витамины, флавоноиды, жиры, сахара), двигательной активности (бег, плавание) и мелатонина на развитие реноваскулярной гипертензии в модификации «2 почки, 1 зажим» на крысах нормотензивных линий. Реноваскулярная гипертензия моделировалась с помощью постановки на одну из почечных артерий клипсы 0,2–0,3 мм, вторая почка оставалась интактной. В метаанализ не были включены работы, в которых для моделирования реноваскулярной гипертензии использовались крысы с патологией.

Поиск осуществлялся в базах PubMed, Scopus, Google Scholar на английском языке. Поиск не был ограничен годами публикаций. Были использованы следующие ключевые слова: *renovascular hypertension*, “2 kidneys 1 clip”, “2 kidneys 1 clamp”, *diet*, *sodium*, *NaCl*, *potassium*, *magnesium*, *calcium*, *caffeine*, *antioxidants*, *vitamins*, *flavonoids*, *quercetin*, *rutin*, *fats*, *obesity*, *glucose*, *fructose*, *sugar*, *carbohydrates*, *training*, *running*, *swimming*, *photoperiod*, *melatonin*. При поиске вводились словосочетания, отражающие модель гипертензии и воздействие (как пример: “*renovascular hypertension diet rats*”, “*renovascular hypertension potassium rats*”, “*2 kidneys 1 clip caffeine rats*”, “*renovascular hypertension running rats*”).

Из публикаций извлекались данные по АД/САД (в мм рт. ст.), а также по активности ренина плазмы (АРП, в Анг I нг/мл/час) у клипированных крыс контрольной и опытной групп. Кроме того, было исследовано влияние физической нагрузки на ремоделирование сердца, которое оценивали по величине индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ = масса левого желудочка (мг)/масса

тела (г)). Анализ влияния диеты и образа жизни на АРП и ИММЛЖ был проведен только при достаточном количестве публикаций. Также при достаточном количестве публикаций исследовалось влияние дозы/продолжительности воздействия. В контрольных группах были животные с УРГ, содержащиеся на стандартной диете и ведущие обычный (пассивный) образ жизни. В опытную группу входили крысы с УРГ, находящиеся на обогатщенной диете или подвергшиеся физической нагрузке в виде бега или плавания.

Метаанализ был проведен при помощи статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library), результаты представлены в виде forest-диаграмм. Для анализа изменений при развитии реноваскулярной гипертензии был использован Inverse Variance-тест. Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответствии с рекомендациями [17]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Доверительный интервал — 95 %. Различия считались статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние диеты с повышенным содержанием NaCl на развитие УРГ

При поиске по ключевым словам (NaCl, renovascular hypertension, rats) было найдено в базах 53 публикации (из них 6 обзоров литературы). После исключения статей по заголовкам, резюме, а также повторных публикаций для метаанализа было отобрано 9 публикаций [18–26], в которых сравнивалась величина подъема АД после стенозирования почечной артерии у крыс, содержащихся на стандартной диете и высокосолевой диете. В 8 публикациях оценивалось влияние диеты на АРП. Сроки содержания крыс на высокосолевой диете варьировали от 3–5 дней до 9 недель (табл. 1). Проведенный нами метаанализ результатов отобранных публикаций не выявил существенного влияния повышенного содержания NaCl в диете на уровень АД после клипирования почечной артерии, однако некоторые исследователи наблюдали гипотензивный эффект через 1–4 недели, но не через 7–9 недель, после нахождения крыс с УРГ на высокосолевой диете (рис. 1). Все авторы, независимо от продолжительности высокосолевой диеты, отметили, что данная диета существенно снижает АРП (в среднем на 4,7 АнгI нг/мл/час, $P < 0,0001$) (рис. 1).

Широко распространено мнение, что избыток NaCl в диете является единственным наиболее важным контролируемым фактором, ответственным за развитие АГ. Метаанализ [27] показал, что повышенное потребление NaCl увеличивает базовые значения АД у людей в среднем на 3–6 мм рт. ст. Известно, что увеличение циркулирующего Na^+ способствует удержанию воды и гиперволемии. Есть наблюдения, что при избытке в пище NaCl увеличивается симпатический и миогенный тонус, ослабляются эндотелиальные сосудорасширяющие ответы. Высокосолевая диета способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы и развитию гипертрофии миокарда [28, 29]. Причем NaCl вызывает структурные изменения сердечно-сосудистой системы независимо от уровня АД. Диета, обедненная NaCl, по результатам метаанализа [30], вызывает у людей снижение АД в среднем на 1–8 мм рт. ст. (с максимальным эффектом при гипертензии), но существенно увеличивает АРП и уровень катехоламинов.

Повышение циркулирующего Na^+ активирует не только гипертензивные механизмы, но и компенсаторные гипотензивные. Эти гипотензивные механизмы связаны с уменьшением АРП и усилением секреции натрийуретического пептида [5, 21]. Показано, что у крыс с УРГ, находящихся на высокосолевой диете, по сравнению с контрольными животными уровень циркулирующего Na^+ существенно не возрастает, но значительно увеличивается потребление воды, диурез и экскреция Na^+ [20, 22, 26]. Кроме того, избыток NaCl в пище стимулировал экскрецию ионов кальция, но не ионов калия, при этом циркулирующий уровень Ca^{++} снижался значительно, а K^+ не изменялся [22]. С. G. Shimoura и соавторы (2017 г.) [26] наблюдали усиление барорецепторного рефлекса у крыс с УРГ, находящихся на высокосолевой диете. Данный эффект диеты, скорее всего, был связан с ее угнетающим действием на АРП, так как известно, что высокий уровень ангиотензина II ассоциирован с ослаблением барорефлекса [4, 5]. При этом избыток NaCl в диете не оказывал существенного влияния на базовую симпатическую активность почечных нервов [26]. Интересно отметить, что стенозирование почечной артерии стимулировало у крыс потребление соли на 2–5 неделях после операции [31]. Клинические исследования не показали существенного снижения АД при уменьшении потребления NaCl у пациентов с реноваскулярной гипертензией [32]. Однако высокосолевая диета, не вызывая выраженного гипертензивного эффекта, увеличивала гипертрофию миокарда при УРГ [19, 23].

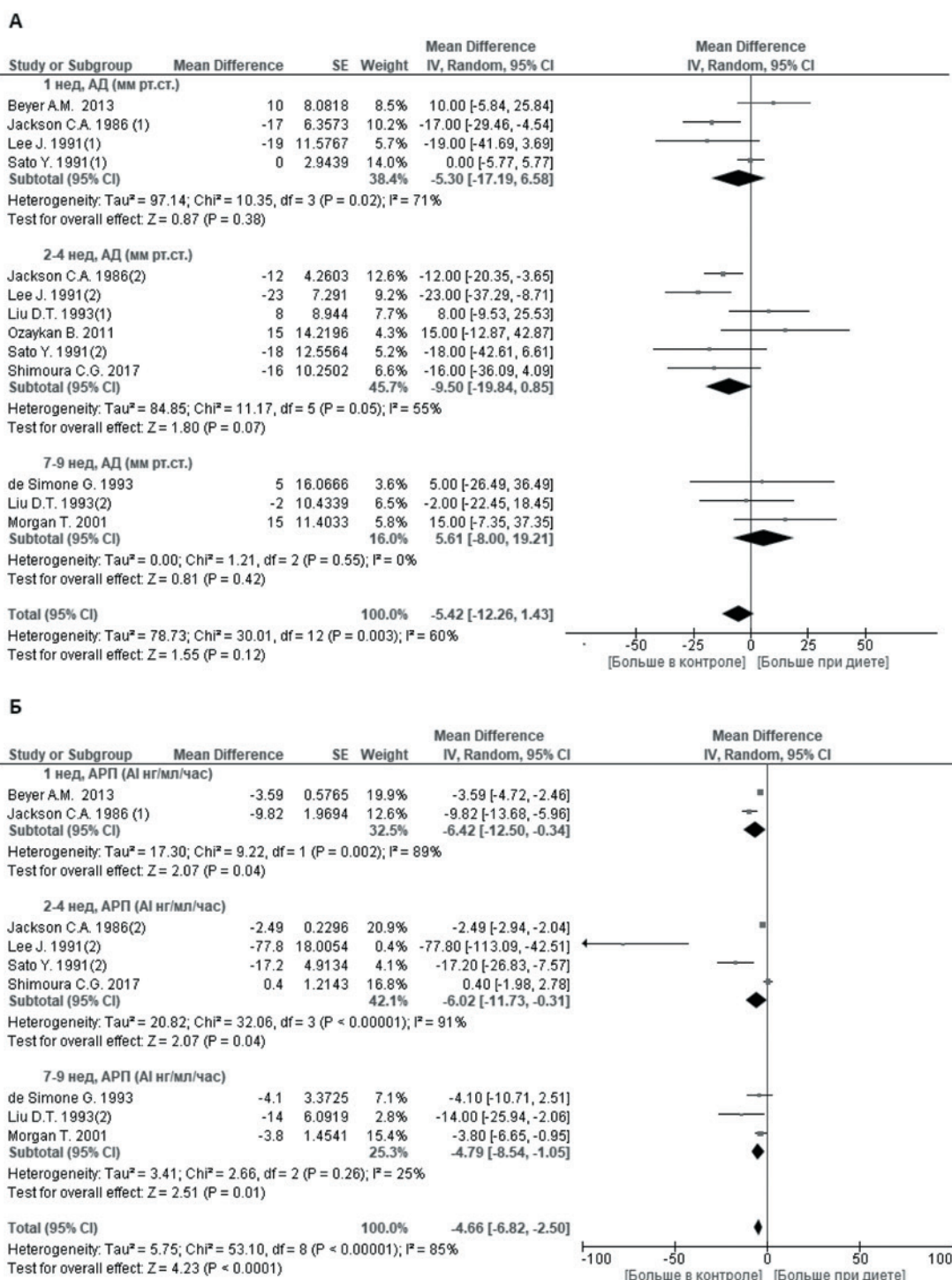


Рис. 1. Влияние обогащения диеты NaCl на уровень артериального давления (А) и активность ренина плазмы (Б) у крыс с гипертензией «2 почки, 1 зажим»

Примечание: Study or Subgroup — исследования или подгруппы, Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами, SE — стандартная ошибка среднего, Weight — средневзвешенный вклад исследования, Heterogeneity — гетерогенность, Test for overall effect — тест на общий эффект, АД — артериальное давление, АРП — активность ренина плазмы.

Figure 1. Effect of NaCl supplementation on blood pressure (A) and plasma renin activity (B) in rats with «2 kidneys, 1 clamp» hypertension

Note: Study or Subgroup — studies or subgroups, Mean Difference — average amplitude of differences between groups, SE — standard error of the mean, Weight — weighted average contribution of the study, Heterogeneity — heterogeneity, Test for overall effect — test for the overall effect, BP — blood pressure, ARP — plasma renin activity.

Таблица 1. Основные характеристики исследований, отобранных для метаанализа

Публикация	Воздействие	Линия крыс	Объем выборки опыт/контроль	Недели после наложения зажима	d зажима (мм)	Параметры
Обогащение диеты натрием						
Beyer A.M. 2013 [18]	Диеты 0.4 % и 4 % NaCl (3-5 дн.)	Spr. Dawley	10 / 10	5	0.20	АД, АРП
de Simone G. 1993 [19]	Диеты 0.35 % и 4 % NaCl (9 нед.)	Wistar	10 / 10 *	9	0.22	САД, АРП
Jackson C.A. 1986(1) [20]	Обычная вода и раствор 0.9 % NaCl (1 нед.)	Spr. Dawley	5 / 5	1	0.25	САД, АРП
Jackson C.A. 1986(2) [20]	Обычная вода и раствор 0.9 % NaCl (3 нед.)	Spr. Dawley	5 / 6	3	0.25	САД, АРП
Lee J. 1991(1) [21]	Обычная вода и раствор 1 % NaCl (6 дн.)	Spr. Dawley	9 / 8	1	0.20	САД
Lee J. 1991(2) [21]	Обычная вода и раствор 1 % NaCl (12 дн.)	Spr. Dawley	9 / 8	2	0.20	САД, АРП
Liu D.T. 1993(1) [22]	Обычная вода и раствор 1 % NaCl (3 нед.)	Spr. Dawley	10 / 10	3	0.22	САД
Liu D.T. 1993(2) [22]	Обычная вода и раствор 1 % NaCl (8 нед.)	Spr. Dawley	10 / 10	8	0.22	САД, АРП
Morgan T. 2001 [23]	Диеты 0.2 % и 4 % NaCl (7 нед.)	Wistar	4 / 4 *	8	0.20	САД, АРП
Ozaykan B. 2011 [24]	Дистиллированная вода и раствор 0.5 % NaCl (4 нед.)	Wistar	8 / 6	4	0.29	САД
Sato Y. 1991(1) [25]	Диеты 0.66 % и 8 % NaCl (1 нед.)	Spr. Dawley	8 / 6	1	0.20	САД, АРП
Sato Y. 1991(2) [25]	Диеты 0.66 % и 8 % NaCl (4 нед.)	Spr. Dawley	8 / 6	4	0.20	САД, АРП
Shimoura C.G. 2017 [26]	Диеты 0.4 % и 2 % NaCl (2 нед.)	Wistar	9 / 12	6	0.20	АД, АРП
Обогащение диеты калием						
Liu D.T. 1994 а (1) [36]	Диеты 0.28 % и 1.1 % калия (3 нед.)	Spr. Dawley	12 / 10	3	0.22	САД
Liu D.T. 1994 а (2) [36]	Диеты 0.28 % и 1.1 % калия (6 нед.)	Spr. Dawley	12 / 10	6	0.22	САД, АРП
Othman H.K. 2012 [37]	Диета Стандартная и 80 г/кг KCl (4 нед.)	Нормотенз.	7 / 7	4	0.25	САД
Suzuki H. 1981 [38]	Обычная вода и раствор 0.5 % KCl (4 нед.)	Wistar	15 / 15	4	0.20	САД, АРП
Zhang H.Y. 1989 [39]	Обычная вода и раствор 1 % KCl (3 нед.)	Wistar	21 / 18	4	0.20	САД
Обогащение диеты кальцием						
Barbagallo M. 1992 [43]	Диеты 0.2 % кальция и 1.8 % кальция (4 нед.)	Wistar	10 / 7	4	-	САД
Benedetti R.G. 1993 [44]	Диеты 1.2 % кальция и 2.5 % кальция (3 нед.)	Spr. Dawley	29 / 26	3	0.23	САД, АРП
Kageyama Y. 1987 [45]	Обычная вода и раствор 1.5 % CaCl ₂ (3 нед.)	Wistar	6 / 6 *	3	0.20	САД, АРП
Liu D.T. 1994 b (1) [46]	Диеты 0.42 % кальция и 0.8 % кальция (3 нед.)	Spr. Dawley	10 / 9	3	0.22	САД
Liu D.T. 1994 b (2) [46]	Диеты 0.42 % кальция и 0.8 % кальция (8 нед.)	Spr. Dawley	10 / 9	8	0.22	САД, АРП
Обогащение диеты магнием						
Liu D.T. 1994 c (1) [54]	Диеты 0.12 % Mg и 0.4 % Mg (3 нед.)	Spr. Dawley	10 / 11	3	0.22	САД
Liu D.T. 1994 c (2) [54]	Диеты 0.12 % Mg и 0.4 % Mg (6 нед.)	Spr. Dawley	10 / 11	6	0.22	САД, АРП
Othman H.K. 2012 [37]	Диета Стандартная и 80 г/кг MgSO ₄ (4 нед.)	Нормотенз.	7 / 7	4	0.25	САД

Обогащение диеты витамином С						
Khalili A. 2020 [60]	Оральное введение физ. р-ра или витамина С (100 мг/кг/дн, 4 нед.)	Spr. Dawley	7 / 7 *	4	0.22	САД
Nishi E.E. 2010 [61]	Оральное введение физ. р-ра или витамина С (150 мг/кг/дн, 6 нед.)	Wistar	14 / 14	6	0.20	АД
Обогащение диеты флавоноидами						
García-Saura M.F. 2005 [65]	Оральное введение физ. р-ра или кверцетина (10 мг/кг/дн, 5 нед.)	Wistar	11 / 11 *	8	0.20	САД
Kaur S. 2016 (1) [66]	Оральное введение рутина (200 мг/кг/дн, 9 дн.)	Spr. Dawley	6 / 6	1	-	САД
Kaur S. 2016 (2) [66]	Оральное введение рутина (300 мг/кг/дн, 9 дн.)	Spr. Dawley	6 / 6	1	-	САД
Mendes-Junior L. 2013 [67]	Оральное введение физ. р-ра или рутина (40 мг/кг/дн, 1 нед.)	Wistar	8 / 8 *	7	0.20	АД
Montenegro M.F. 2010 [68]	Оральное введение физ. р-ра или кверцетина (10 мг/кг/дн, 3 нед.)	Wistar	12 / 12 *	5	0.20	САД
Pereira S.C. 2018 [69]	Оральное введение физ. р-ра или кверцетина (10 мг/кг/дн, 3 нед.)	Wistar	8 / 12 *	5	0.20	САД
Обогащение диеты кофеином						
Choi K.C. 1993 [73]	Обычная вода и раствор 0.1 % кофеин (3 нед.)	Spr. Dawley	6 / 5	3	0.20	САД, АРП
Kohno M. 1991 [74]	Обычная вода и раствор 0.1 % кофеин (6 нед.)	Wistar	6 / 6 *	6	0.25	САД, АРП
Kost C.K. 1994 [75]	Обычная вода и раствор 0.1 % кофеин (5 нед.)	Spr. Dawley	5 / 5 *	5	0.30	САД
Ohnishi A. 1986 [76]	Обычная вода и раствор 0.1 % кофеин (6 нед.)	Spr. Dawley	8 / 8 *	6	0.25	САД, АРП
Регулярный бег						
Boissiere J. 2006 [86]	Сидячие и регулярный бег на дорожке (10 нед., 40-60 мин/день, 5 дн/нед)	Wistar	8 / 8	10	0.25	АД, ИММЛЖ
Korzick D.H. 1996 [87]	Сидячие и регулярный бег на дорожке (12 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Fischer	10 / 10 *	18	0.20	САД, ИММЛЖ
Lima T.C. 2020 [88]	Обычная клетка и клетка с колесом для бега (4 нед.)	Fischer	18 / 18 *	5	0.20	АД
Marcus K.D. 1985 [89]	Сидячие и регулярный бег на дорожке (12 нед., 45-75 мин/день, 4-6 дн/нед)	Spr. Dawley	9 / 10 *	12	0.25	САД, ИММЛЖ
Oliveira P.R. 2020 [90]	Сидячие и регулярный бег на дорожке (10 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Wistar	15 / 16	10	0.25	САД
Qi J. 2019 [91]	Сидячие и регулярный бег на дорожке (8 нед., 16 м/мин, 50 мин/день, 5 дн/нед)	Spr. Dawley	7 / 7 *	8	-	САД
Rossi N.F. 2013 [92]	Обычная клетка и клетка с колесом для бега (12 нед.)	Spr. Dawley	7 / 8 *	12	0.20	АД
Waldman B.M. 2017 [93]	Обычная клетка и клетка с колесом для бега (12 нед.)	Spr. Dawley	14 / 13 *	12	0.20	АД
Zhang Y. 2016 [94]	Сидячие и регулярный бег на дорожке (8 нед., 16 м/мин, 50 мин/день, 5 дн/нед)	Spr. Dawley	8 / 8 *	8	0.20	АД

Регулярное плавание						
Buttrick P.M. 1994 [95]	Сидячие и регулярное плавание (6 нед., 75±75 мин/день, 5 дн/нед)	Wistar	6 / 8	9	0.25	САД, ИММЛЖ
de Sousa Lima E.B. 2018 [96]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 30°С) (4 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Wistar	6 / 6	4	0.20	АД
Kumral Z.N. 2016 [97]	Сидячие и регулярное плавание (теплая вода) (9 нед., 30 мин/день, 5 дн/нед)	Wistar	15 / 15	12	0.25	САД
Locatelli J. 2014 [98]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 31 °С) (6 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Fischer	9 / 9 *	7	0.20	
Maia R.C. 2015 [99]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 30°С) (10 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Fischer	7 / 7	10	0.20	АД
Malhotra A. 1984 [100]	Сидячие и регулярное плавание (10 нед.)	Нормотенз.	9 / 10	10	0.25	
Moreno Júnior H. 1995 [101]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 34°С) (12 нед., 50+50 мин/день)	Wistar	7 / 12	12	0.20	САД, ИММЛЖ
Rakusan K. 1987 [102]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 36 °С) (10 нед., 120 мин/день, 5 дн/нед)	Spr. Dawley (самки)	14 / 14	10	-	АД, ИММЛЖ
Rodrigues M.C. 2007 [103]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 30°С) (4 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Fischer	7 / 5	5	0.20	АД
Schaible T.F. 1986 [104]	Сидячие и регулярное плавание (10 нед., 75±75 мин/день, 5 дн/нед)	Wistar (самки)	8 / 11	20	0.25	САД
Shah A. 2012 [105]	Сидячие и регулярное плавание (t воды 32°С) (5 нед., 60 мин/день, 5 дн/нед)	Spr. Dawley	8 / 8 *	6	0.20	САД
Терапия мелатонином						
Erşahin M. 2009 [127]	Внутривенное введение физ. р-ра или мелатонина (10 мг/кг/дн, 6 нед.)	Wistar	8 / 8	9	0.25	САД
Nishi E.E. 2019 [128]	Оральное введение физ. р-ра или мелатонина (30 мг/кг/дн, 2 нед.)	Wistar	15 / 15	7	0.20	АД
Qiao Y.F. 2016 [1129]	Внутривенное введение физ. р-ра или мелатонина (10 мг/кг/дн, 12 нед.)	Wistar	8 / 8	12	0.20	АД

АД — среднее артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, АРП — активность ренина плазмы, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, d — диаметр зажима, * — сообщение о рандомизации при выделении групп.

Table 1. Main characteristics of studies selected for the meta-analysis

Study	Impact	Line of rats	Volume samples experience/control	Weeks after clamping	d of clamp (mm)	Parameters
Enrichment of the diet with NaCl						
Beyer A.M. 2013 [18]	Diets 0.4% and 4% NaCl (3-5 days)	Spr. Dawley	10 / 10	5	0.20	BP, PRA
de Simone G. 1993 [19]	Diets 0.35% and 4% NaCl (9 weeks)	Wistar	10 / 10 *	9	0.22	SBP, PRA
Jackson C.A. 1986(1) [20]	Plain water and 0.9% NaCl solution (1 week)	Spr. Dawley	5 / 5	1	0.25	SBP, PRA
Jackson C.A. 1986(2) [20]	Plain water and 0.9% NaCl solution (3 weeks)	Spr. Dawley	5 / 6	3	0.25	SBP, PRA
Lee J. 1991(1) [21]	Plain water and 1% NaCl solution (6 days)	Spr. Dawley	9 / 8	1	0.20	SBP
Lee J. 1991(2) [21]	Plain water and 1% NaCl solution (12 days)	Spr. Dawley	9 / 8	2	0.20	SBP, PRA
Liu D.T. 1993(1) [22]	Plain water and 1% NaCl solution (3 weeks)	Spr. Dawley	10 / 10	3	0.22	SBP
Liu D.T. 1993(2) [22]	Plain water and 1% NaCl solution (8 weeks)	Spr. Dawley	10 / 10	8	0.22	SBP, PRA
Morgan T. 2001 [23]	Diets 0.2% and 4% NaCl (7 weeks)	Wistar	4 / 4 *	8	0.20	SBP, PRA
Ozaykan B. 2011 [24]	Distilled water and 0.5% NaCl solution (4 weeks)	Wistar	8 / 6	4	0.29	SBP
Sato Y. 1991(1) [25]	Diets 0.66% and 8% NaCl (1 week)	Spr. Dawley	8 / 6	1	0.20	SBP, PRA
Sato Y. 1991(2) [25]	Diets 0.66% and 8% NaCl (4 weeks)	Spr. Dawley	8 / 6	4	0.20	SBP, PRA
Shimoura C.G. 2017 [26]	Diets 0.4% and 2% NaCl (2 weeks)	Wistar	9 / 12	6	0.20	BP, PRA
Enrichment of the diet with potassium						
Liu D.T. 1994 a (1) [36]	Diets 0.28% and 1.1% potassium (3 weeks)	Spr. Dawley	12 / 10	3	0.22	SBP
Liu D.T. 1994 a (2) [36]	Diets 0.28% and 1.1% potassium (6 weeks)	Spr. Dawley	12 / 10	6	0.22	SBP, PRA
Othman H.K. 2012 [37]	Diet Standard and 80 g/kg KCl (4 weeks)	Normotensive	7 / 7	4	0.25	SBP
Suzuki H. 1981 [38]	Plain water and 0.5% KCl solution (4 weeks)	Wistar	15 / 15	4	0.20	SBP, PRA
Zhang H.Y. 1989 [39]	Plain water and 1% KCl solution (3 weeks)	Wistar	21 / 18	4	0.20	SBP
Enrichment of the diet with calcium						
Barbagallo M. 1992 [43]	Diets 0.2% calcium and 1.8% calcium (4 weeks)	Wistar	10 / 7	4	-	SBP
Benedetti R.G. 1993 [44]	Diets 1.2% calcium and 2.5% calcium (3 weeks)	Spr. Dawley	29 / 26	3	0.23	SBP, PRA
Kageyama Y. 1987 [45]	Plain water and 1.5% CaCl ₂ solution (3 weeks)	Wistar	6 / 6 *	3	0.20	SBP, PRA
Liu D.T. 1994 b (1) [46]	Diets 0.42% calcium and 0.8% calcium (3 weeks)	Spr. Dawley	10 / 9	3	0.22	SBP
Liu D.T. 1994 b (2) [46]	Diets 0.42% calcium and 0.8% calcium (8 weeks)	Spr. Dawley	10 / 9	8	0.22	SBP, PRA
Enrichment of the diet with magnesium						
Liu D.T. 1994 c (1) [54]	Diets 0.12% Mg and 0.4% Mg (3 weeks)	Spr. Dawley	10 / 11	3	0.22	SBP
Liu D.T. 1994 c (2) [54]	Diets 0.12% Mg and 0.4% Mg (6 weeks)	Spr. Dawley	10 / 11	6	0.22	SBP, PRA
Othman H.K. 2012 [37]	Diet Standard and 80 g/kg MgSO ₄ (4 weeks)	Normotensive	7 / 7	4	0.25	SBP

Enrichment of the diet with vitamin C						
Khalili A. 2020 [60]	Oral administration of physical. solution or vitamin C (100 mg/kg/day, 4 weeks)	Spr. Dawley	7 / 7 *	4	0.22	SBP
Nishi E.E. 2010 [61]	Oral administration of physical. solution or vitamin C (150 mg/kg/day, 6 weeks)	Wistar	14 / 14	6	0.20	BP
Enrichment of the diet with flavonoid						
García-Saura M.F. 2005 [65]	Oral administration of physical. solution or quercetin (10 mg/kg/day, 5 weeks)	Wistar	11 / 11 *	8	0.20	SBP
Kaur S. 2016 (1) [66]	Oral administration of rutin (200 mg/kg/d, 9 days)	Spr. Dawley	6 / 6	1	-	SBP
Kaur S. 2016 (2) [66]	Oral administration of rutin (300 mg/kg/d, 9 days)	Spr. Dawley	6 / 6	1	-	SBP
Mendes-Junior L. 2013 [67]	Oral administration of physical. solution or routine (40 mg/kg/day, 1 week)	Wistar	8 / 8 *	7	0.20	BP
Montenegro M.F. 2010 [68]	Oral administration of physical. solution or quercetin (10 mg/kg/day, 3 weeks)	Wistar	12 / 12 *	5	0.20	SBP
Pereira S.C. 2018 [69]	Oral administration of physical. solution or quercetin (10 mg/kg/day, 3 weeks)	Wistar	8 / 12 *	5	0.20	SBP
Enrichment of the diet with caffeine						
Choi K.C. 1993 [73]	Plain water and 0.1% caffeine solution (3 weeks)	Spr. Dawley	6 / 5	3	0.20	SBP, PRA
Kohno M. 1991 [74]	Plain water and 0.1% caffeine solution (6 weeks)	Wistar	6 / 6 *	6	0.25	SBP, PRA
Kost C.K. 1994 [75]	Plain water and 0.1% caffeine solution (5 weeks)	Spr. Dawley	5 / 5 *	5	0.30	SBP
Ohnishi A. 1986 [76]	Plain water and 0.1% caffeine solution (6 weeks)	Spr. Dawley	8 / 8 *	6	0.25	SBP, PRA
Regular running						
Boissiere J. 2006 [86]	Sedentary and regular treadmill running (10 weeks, 40-60 min/day, 5 days/week)	Wistar	8 / 8	10	0.25	BP, LVMI
Korzick D.H. 1996 [87]	Sedentary and regular treadmill running (12 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Fischer	10 / 10 *	18	0.20	SBP, LVMI
Lima T.C. 2020 [88]	Ordinary cage and cage with jogging wheel (4 weeks)	Fischer	18 / 18 *	5	0.20	BP
Marcus K.D. 1985 [89]	Sedentary and regular treadmill running (12 weeks, 45-75 min/day, 4-6 days/week)	Spr. Dawley	9 / 10 *	12	0.25	SBP, LVMI
Oliveira P.R. 2020 [90]	Sedentary and regular treadmill running (10 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Wistar	15 / 16	10	0.25	SBP
Qi J. 2019 [91]	Sedentary and regular treadmill running (8 weeks, 16 mpm, 50 min/day, 5 days/week)	Spr. Dawley	7 / 7 *	8	-	SBP
Rossi N.F. 2013 [92]	Ordinary cage and cage with jogging wheel (12 weeks)	Spr. Dawley	7 / 8 *	12	0.20	BP
Waldman B.M. 2017 [93]	Ordinary cage and cage with jogging wheel (12 weeks)	Spr. Dawley	14 / 13 *	12	0.20	BP
Zhang Y. 2016 [94]	Sedentary and regular treadmill running (8 weeks, 16 mpm, 50 min/day, 5 days/week)	Spr. Dawley	8 / 8 *	8	0.20	BP

Regular swimming						
Buttrick P.M. 1994 [95]	Sedentary and regular swimming (6 weeks, 75+75 min/day, 5 days/week)	Wistar	6 / 8	9	0.25	SBP, LVMI
de Sousa Lima E.B. 2018 [96]	Sedentary and regular swimming (water t 30°C) (4 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Wistar	6 / 6	4	0.20	BP
Kumral Z.N. 2016 [97]	Sedentary and regular swimming (warm water) (9 weeks, 30 min/day, 5 days/week)	Wistar	15 / 15	12	0.25	SBP
Locatelli J. 2014 [98]	Sedentary and regular swimming (water t 31 °C) (6 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Fischer	9 / 9 *	7	0.20	
Maia R.C. 2015 [99]	Sedentary and regular swimming (water t 30°C) (10 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Fischer	7 / 7	10	0.20	BP
Malhotra A. 1984 [100]	Sedentary and regular swimming (10 weeks)	Normotensive	9 / 10	10	0.25	
Moreno Júnior H. 1995 [101]	Sedentary and regular swimming (t water 34°C) (12 weeks, 50+50 min/day)	Wistar	7 / 12	12	0.20	SBP, LVMI
Rakusan K. 1987 [102]	Sedentary and regular swimming (water t 36 °C) (10 weeks, 120 min/day, 5 days/week)	Spr. Dawley (females)	14 / 14	10	-	BP, LVMI
Rodrigues M.C. 2007 [103]	Sedentary and regular swimming (water t 30°C) (4 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Fischer	7 / 5	5	0.20	BP
Schaible T.F. 1986 [104]	Sedentary and regular swimming (10 weeks, 75+75 min/day, 5 days/week)	Wistar (females)	8 / 11	20	0.25	SBP
Shah A. 2012 [105]	Sedentary and regular swimming (water t 32°C) (5 weeks, 60 min/day, 5 days/week)	Spr. Dawley	8 / 8 *	6	0.20	SBP
Melatonin therapy						
Erşahin M. 2009 [127]	Intraperitoneal administration of physical. solution or melatonin (10 mg/kg/day, 6 weeks)	Wistar	8 / 8	9	0.25	SBP
Nishi E.E. 2019 [128]	Oral administration of physical. solution or melatonin (30 mg/kg/day, 2 weeks)	Wistar	15 / 15	7	0.20	BP
Qiao Y.F. 2016 [129]	Intraperitoneal administration of physical. solution or melatonin (10 mg/kg/day, 12 weeks)	Wistar	8 / 8	12	0.20	BP

BP — mean blood pressure, SBP — systolic blood pressure, ARP — plasma renin activity, LVMI — left ventricular myocardial mass index, d — clamp diameter, * — message about randomization in the selection of groups.

Если высокосолевая диета не усиливала гипертензию у животных и пациентов с УРГ, то при моделировании гипертензии, вызванной периферическим введением ангиотензина II, данная диета, наоборот, вызывала существенный рост АД [33], поскольку при постоянном поступлении в организм экзогенных ангиотензина II и NaCl внутреннее равновесие между РАС и натрийуретическим пептидом не имеет значения.

Следует отметить, что диета с повышенным содержанием нитрита натрия вызывала у крыс с УРГ выраженный дозозависимый гипотензивный эффект и ингибировала ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Данные эффекты были ассоциированы с увеличением концентрации оксида азота в крови [34, 35].

Влияние диеты с повышенным содержанием калия на развитие УРГ

При поиске по ключевым словам (potassium, renovascular hypertension, rats) было найдено в базах 130 публикаций (из них 6 обзоров литературы). После исключения публикаций по заголовкам, резюме, а также повторных публикаций для метаанализа было отобрано 4 публикации [36–39], в которых сравнивалась величина подъема АД после стенозирования почечной артерии у крыс, содержащихся на стандартной диете и диете с высоким содержанием калия. Сроки содержания крыс на высококалийной диете варьировали от 3 до 6 недель (табл. 1). Проведенный нами метаанализ показал, что данная диета существенно снижает подъем АД (в среднем на 29 мм рт. ст., $P < 0,0001$), но не оказывает влияния на АРП, после стенозирования почечной артерии (рис. 2).

Метаанализ N. J. Aburto и соавторов (2013 г.) [40] показал, что обогащение диеты калием приводит к снижению САД у гипертензивных пациентов в среднем на 5 мм рт. ст., но при этом не оказывает существенного влияния на уровень АД у людей без АГ. Механизм гипотензивного эффекта калия связывают с его вазодилаторным действием, которое реализуется через калиевые каналы и Na^+ - K^+ насосы. Кроме того, калий способствует натрийурезу, усиливает барорецепторный рефлекс, снижает чувствительность сосудов к норадреналину и ангиотензину II [41].

Для УРГ характерно увеличение экскреции калия и понижение его уровня в крови [5], что многие авторы считают одной из причин поддержания высокого уровня АД при УРГ. По этой причине уменьшение подъема АД после стенозирования почечной артерии при обогащении диеты калием является хорошо объяснимым и ожидаемым явлением.

Экспериментальные исследования показали, что у крыс с УРГ, содержащихся на высококалийной диете, наблюдается увеличение циркулирующего калия и его экскреции, при этом потребление воды, диурез и экскреция Na^+ увеличиваются, концентрация Na^+ в крови понижается или не изменяется, а концентрация Ca^{++} и Mg^{++} — незначительно повышается [37, 38]. Кроме того, по наблюдениям Н. К. Othman и коллег [37] избыток калия в диете вызывал существенное уменьшение частоты сердечных сокращений, уровня циркулирующего альдостерона и малонового диальдегида (маркер окислительного стресса), а также увеличение оксида азота у крыс с УРГ. Эксперименты показали, что гладкая мускулатура сосудов крыс с гипертензией «2 почки, 1 зажим» обладает повышенной релаксацией на воздействие калия по сравнению с нормотензивными животными [42].

Пищевым источником калия являются овощи и фрукты. Особенно богаты калием абрикосы, авокадо, бананы, бобы, финики, грибы, арахис, чернослив, картофель, кабачки, арбуз, семена подсолнечника, шпинат [41].

Влияние диеты с повышенным содержанием кальция на развитие УРГ

При поиске по ключевым словам (calcium, renovascular hypertension, rats) было найдено в базах 49 публикаций. После исключения публикаций по заголовкам, резюме, а также повторных публикаций для метаанализа было отобрано 4 публикации [43–46], в которых сравнивалась величина подъема АД после стенозирования почечной артерии у крыс, содержащихся на стандартной диете и диете с высоким содержанием кальция, продолжительность диеты была от 3 до 8 недель (табл. 1).

Проведенный нами метаанализ не выявил значимого влияния диеты с повышенным содержанием кальция на подъем АД и АРП при УРГ (рис. 2). Хотя авторы двух исследований [44, 45] сообщают о выраженном антигипертензивном эффекте после содержания крыс с УРГ в течение 3 недель на диете с избытком кальция, в двух других работах [43, 46] зафиксировали гипертензивный эффект подобной диеты (продолжительность диеты 4 и 8 недель). Авторы двух исследований не выявили влияния избытка кальция на АРП при УРГ, но Y. Kageyama и коллеги [45] наблюдали существенное снижение АРП и альдостерона при данной диете.

По результатам ряда работ, односторонний стеноз почечной артерии не вызывает существенного изменения концентрации циркулирующего Ca^{++} [37, 45, 46]. Исследования [45, 46] показали, что содержание крыс с УРГ на диете, обогащенной кальцием, не ока-

зывает значимого влияния на потребление воды, диурез, плазменную концентрацию электролитов и катехоламинов, но существенно уменьшает ремоделирование сердца и сосудов [46]. В других работах диета с избытком кальция стимулировала натрийурез [43], а также снижала системную васкулярную резистентность и реактивность сосудов на умеренные дозы норадреналина у крыс с УРГ [44].

Многочисленные исследования на животных со спонтанной гипертензией показали гипотензивный эффект кальция [47]. Метаанализ A. Jayedi и M. S. Zargar [48] выявил, что богатая кальцием диета ассоциирована с уменьшением риска развития АГ у людей. Другие метаанализы [49, 50] показали, что добавка кальция в пищу снижает САД в среднем на 1,5–3,0 мм рт. ст. Метаанализ G. Cormick

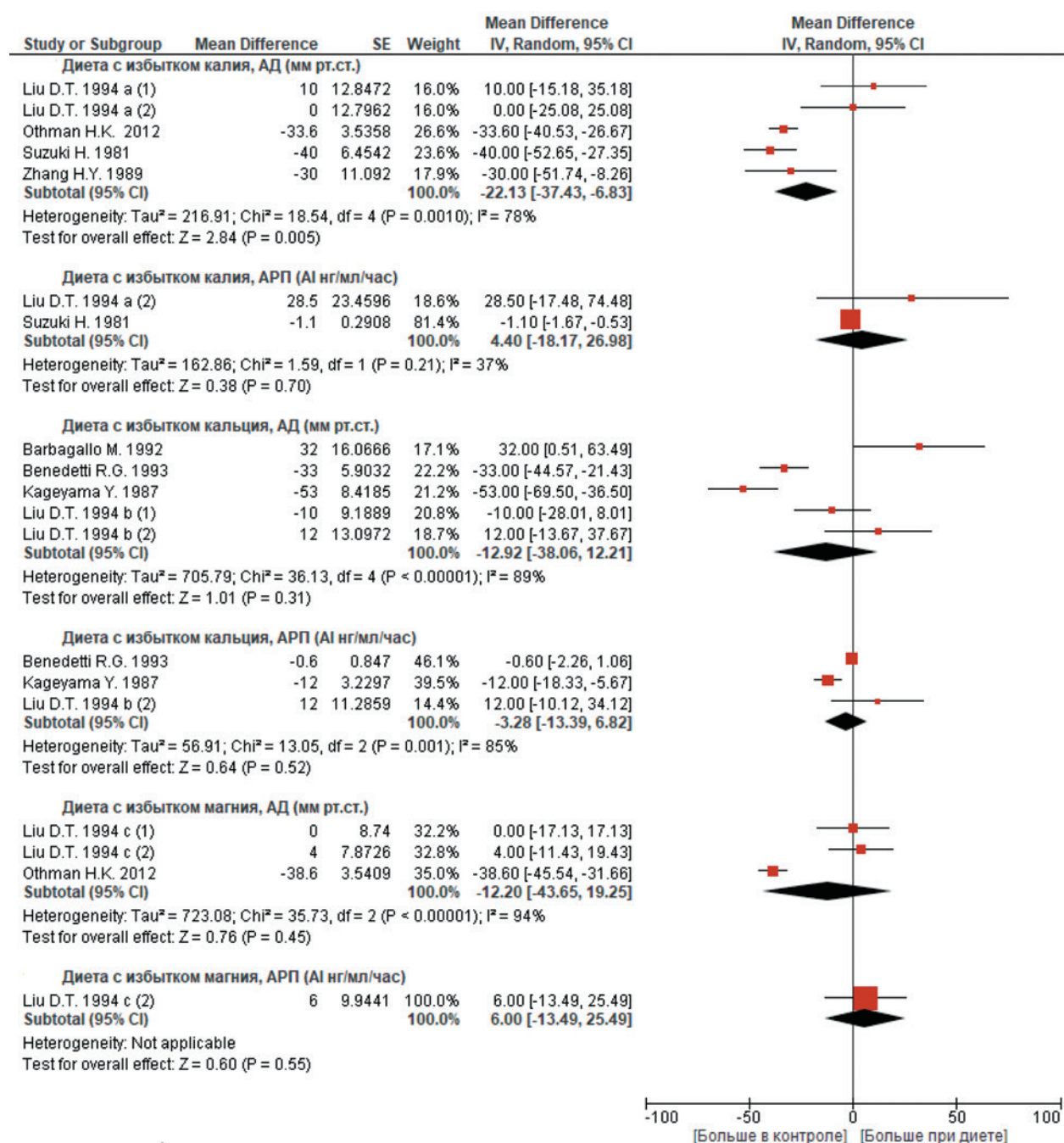


Рис. 2. Влияние обогащения диеты калием, кальцием, магнием на уровень артериального давления и активность ренина плазмы у крыс с гипертензией «2 почки, 1 зажим»

Figure 2. Effect of dietary enrichment with potassium, calcium, magnesium on blood pressure and plasma renin activity in rats with “2 kidneys, 1 clamp” hypertension

и коллег [50] выявил, что с увеличением дозы антигипертензивный эффект кальция усиливается.

Антигипертензивное действие кальция связывают с его сосудорасширяющим эффектом, реализующимся через кальциевые каналы, механизмы стабилизации мембран, увеличение активности Na, K-АТФазы и Ca^{++} -АТФазы [47]. Кроме того, при обогащении диеты кальцием наблюдали уменьшение паратиреоидного гипертензивного фактора, увеличение натрийуретического пептида и натрийуреза, ослабление активности РАС, снижение активности симпатической нервной системы [47]. К тому же есть сообщения, что богатая кальцием диета снижает тягу к потреблению поваренной соли [47]. С другой стороны, избыток кальция может привести к уменьшению эластичности сосудов в результате кальцификации их стенок, а также к дефициту магния, который также обладает вазодилаторными и гипотензивными свойствами [47, 51, 52].

Пищевыми источниками кальция являются молочные продукты, зелень, бобовые, орехи, некоторые виды рыбы. Значительный вклад в потребление кальция вносит жесткая вода [53].

Влияние диеты с повышенным содержанием магния на развитие УРГ

При поиске по ключевым словам (magnesium, renovascular hypertension, rats) было найдено в базах 14 публикаций. После исключения публикаций по заголовкам, резюме, а также повторных публикаций для метаанализа было отобрано 2 публикации [37, 54], в которых сравнивалась величина подъема АД после стенозирования почечной артерии у крыс, содержащихся на стандартной диете и диете с высоким содержанием магния, продолжительность диеты была от 3 до 6 недель (табл. 1).

Проведенный нами метаанализ не выявил значимого влияния магния на подъем АД и АРП после одностороннего стенозирования почечной артерии (рис. 2). Однако следует отметить, что в наш метаанализ вошли всего 2 исследования, и в одном из них [37] авторы отмечали выраженный гипотензивный эффект диеты, обогащенной магнием. Также, по наблюдениям авторов этой работы, данная диета вызывает у крыс с УРГ существенное уменьшение частоты сердечных сокращений, уровня альдостерона и малонового диальдегида, а также увеличение оксида азота. Следует отметить, клипирование почечной артерии существенно не влияло на уровень Mg^{++} в крови [37, 54]. Диета, обогащенная магнием, увеличивала уровень циркулирующего магния и его экскрецию и уменьшала или не изменяла уровень Ca^{++} . При этом концентрация Na^+

и K^+ в моче и крови существенно не изменялась [37, 54]. В острых экспериментах введение MgSO_4 крысам с реноваскулярной гипертензией не вызывало у них существенного изменения АД [55].

Известно, что магний способствует снижению сосудистого тонуса и снижает сократительную реакцию сосудов на различные вазоактивные вещества, в том числе на ангиотензин II, эндотелин-1, катехоламины. В противоположность, дефицит магния вызывает увеличение жесткости артерий и сократительной реакции сосудов, стимулирует активность РАС [51]. Эффекты Mg^{++} ассоциированы с конкурентными отношениями с Ca^{++} . Возможно, что использование диеты, обогащенной только кальцием или только магнием без достаточно сбалансированного основного корма, не позволило некоторым авторам получить выраженного гипотензивного эффекта в эксперименте с животными с УРГ.

Проведенные метаанализы показали, что увеличение потребления магния связано с уменьшением риска развития АГ и более низкими значениями АД у людей [56–58]. Однако снижение САД в среднем составляло всего 2 мм рт. ст. [57].

Пищевыми источниками магния являются зеленые овощи (листовые салаты, артишоки, водоросли), зерновые (ячмень, пшеница, овес, отруби), бобовые, орехи, семена подсолнечника и тыквы, некоторые виды рыбы (палтус). Значительный вклад в потребление магния вносит его концентрация в питьевой воде [59].

Влияние витамина С на развитие УРГ

При поиске по ключевым словам (vitamin C, renovascular hypertension, rats) было найдено в базах 9 публикаций. После исключения публикаций по заголовкам, резюме, а также повторных публикаций для метаанализа было отобрано 2 публикации [60, 61], в которых исследовалось влияние витамина С на развитие УРГ у крыс. В экспериментальной группе прием витамина С в дозе 100–150 мг/кг/день начинался после клипирования почечной артерии и продолжался 4 и 6 недель (табл. 1). В обоих исследованиях авторы наблюдали выраженный гипотензивный эффект витамина С, который в среднем на 26 мм рт. ст. уменьшал подъем АД при УРГ ($P = 0,01$) (рис. 3).

Известно, что витамин С обладает сильной антиоксидантной активностью, а увеличение окислительного стресса в ишемизированной почке играет большую роль в развитии УРГ. Введение витамина С крысам с УРГ существенно снижало уровень маркеров окисления как в почке, так и в центральной нервной системе, а также уменьшало

экспрессию ангиотензиновых рецепторов 1 типа, активность симпатических почечных нервов и усиливало барорецепторный рефлекс [6, 61, 62]. Кроме того, А. Khalili и соавторы [60] показали, что витамин С увеличивает уровень оксида азота и релаксацию сосудов на ацетилхолин.

По результатам метаанализов прием витамина С снижает АД у людей в среднем на 4 мм рт. ст. [63, 64]. Антигипертензивный эффект витамина С связывают, главным образом, с его антиоксидантным действием, которое способствует улучшению функционирования эндотелия сосудов [64]. Основными пищевыми источниками витамина С являются фрукты и овощи.

Влияние флавоноидов на развитие УРГ

По теме влияния обогащения диеты флавоноидами на развитие у крыс гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» нами было найдено 25 публикаций. Для метаанализа было отобрано 5 публикаций [65–69], в которых исследовалось влияние флавоноидов на развитие УРГ у крыс. В трех пу-

бликациях [65, 68, 69] в диету добавляли кверцетин в дозе 10 мг/кг/дн, в двух работах [66, 67] — рутин (гликозид кверцетина) в дозе 40–300 мг/кг/дн. Продолжительность диеты составляла от 1 до 5 недель (табл. 1). По результатам метаанализа добавка в диету флавоноидов уменьшала подъем АД после стенозирования почечной артерии в среднем на 26 мм рт. ст. ($P < 0,00001$) (рис. 3).

Терапевтический эффект флавоноидов при УРГ ассоциирован с их антиоксидантным действием, уменьшающим окислительный стресс в ишемизированной почке. Так же как витамин С, кверцетин и рутин уменьшают уровень маркеров окислительного стресса, увеличивают концентрацию оксида азота в крови и восстанавливают реактивность сосудов [65, 67, 68]. Кроме того, было показано, что кверцетин уменьшает ремоделирование сердечно-сосудистой системы при УРГ [65, 69], а рутин снижает АРП [66] и усиливает барорецепторный рефлекс [67].

Из всех флавоноидов наиболее изучен кверцетин. Многие экспериментальные и клинические

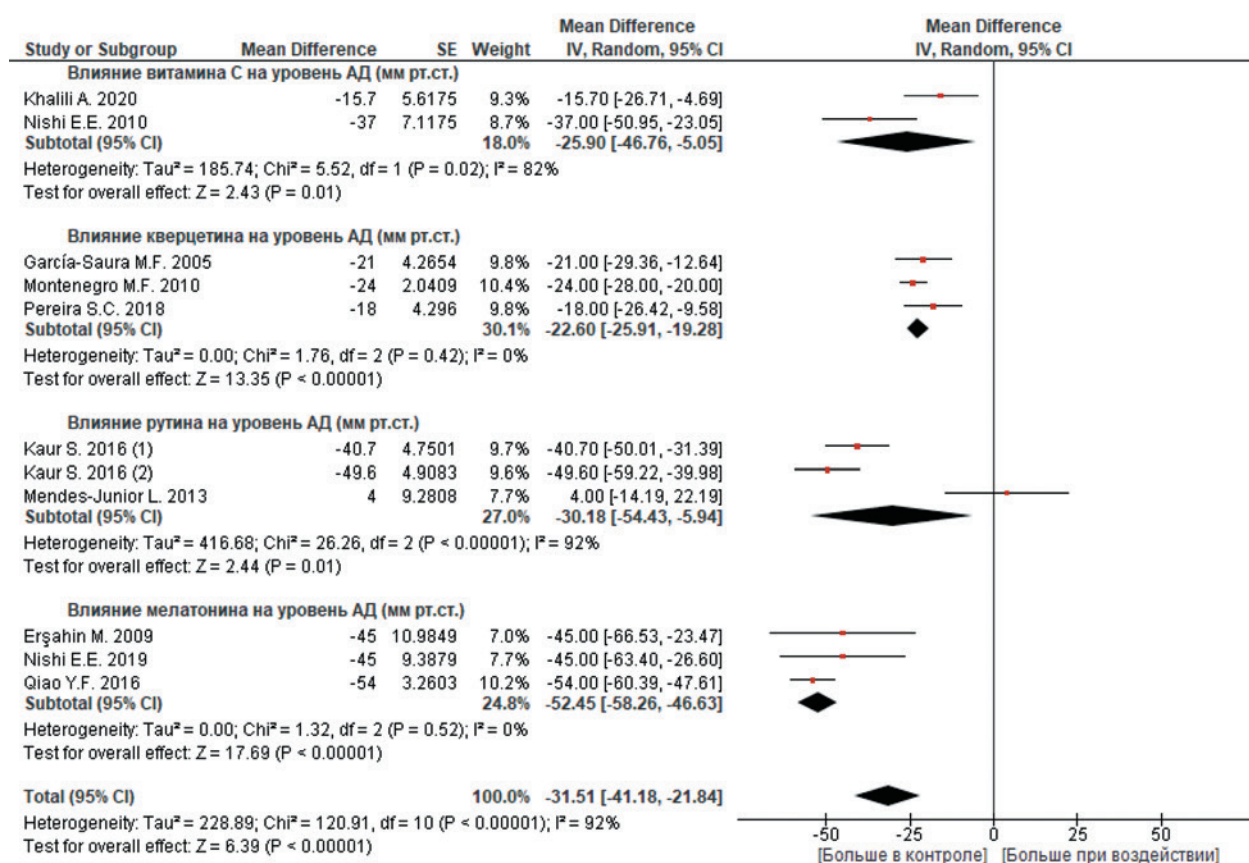


Рис. 3. Влияние антиоксидантов (витамина С, флавоноидов, мелатонина) на уровень артериального давления у крыс с гипертензией «2 почки, 1 зажим»

Figure 3. Effect of antioxidants (vitamin C, flavonoids, melatonin) on blood pressure in rats with 2 kidney, 1 clamp hypertension

исследования установили, что кверцетин оказывает сосудорасширяющее, антиагрегантное, антипролиферативное и антиатеросклеротическое действие. Метаанализ М. С. Serban и коллег [70] показал, что кверцетин снижает АД у людей в среднем на 2 мм рт. ст.

Пищевым источником флавоноидов являются фрукты и овощи. Кверцетин содержится в яблоках, каперсах, какао-порошке, ягодах, красном винограде, красном вине, цитрусовых, брокколи, луке, зеленом и черном чае [70]. Максимальное количество рутина содержат каперсы, черные оливки, гречневая крупа, спаржа, малина, слива, черная смородина (<http://phenol-explorer.eu/contents/polyphenol/296>) [71]. Однако метаанализ L. Ellwood и соавторов [72] не выявил влияние потребления фруктов, богатых флавоноидами, на уровень АД у пациентов с АГ.

Влияние кофеина на развитие УРГ

При поиске по ключевым словам (caffeine, renovascular hypertension, rats) было найдено в базах 11 публикаций. После исключения публикаций по заголовкам, резюме, а также повторных публикаций для метаанализа было отобрано 4 публикации [73–76], в которых исследовалось влияние кофеина на развитие УРГ у крыс. Продолжительность диеты составляла от 3 до 6 недель (табл. 1). Проведенный нами метаанализ показал, что употребление кофеина существенно увеличивает подъем САД

после стенозирования почечной артерии (в среднем на 28 мм рт. ст., $P = 0,006$), а также способствует усилению АРП (в среднем на 24 АнгI нг/мл/час, $P = 0,07$) (рис. 4).

Поскольку ишемия почечной артерии стимулирует компенсаторное выделение аденозина [12], обладающего вазодилаторным действием, то, естественно, прием кофеина, являющегося алкалоидом пуринового ряда и блокирующего аденозиновые рецепторы, будет способствовать развитию гипертензии. Также было показано, что у крыс с УРГ кофеин немного увеличивает сердечный ритм [75], повышает уровень эндотелина-1 и альдостерона [12, 74], увеличивает потребление воды и диурез, но уменьшает натрийурез после 6 недель приема [12]. В клинических исследованиях у пациентов с реноваскулярной гипертензией наблюдали после внутривенного введения кофеина подъем АД без существенных изменений АРП [77]. Отсутствие усиления АРП в исследовании [77], возможно, связано с тем, что активность АРП в хронической стадии реноваскулярной гипертензии уже обычно находится на нормальном уровне [5].

Пищевыми источниками кофеина являются кофе, энергетические напитки, чай, какао, шоколад [78]. А. Е. Mesas и соавторы в метаанализе [79] показали, что кофе (напиток, содержащий максимальное количество кофеина) вызывает существенный прирост АД (в среднем на 7 мм рт. ст.) у гипертензивных пациентов в первые 3 часа после

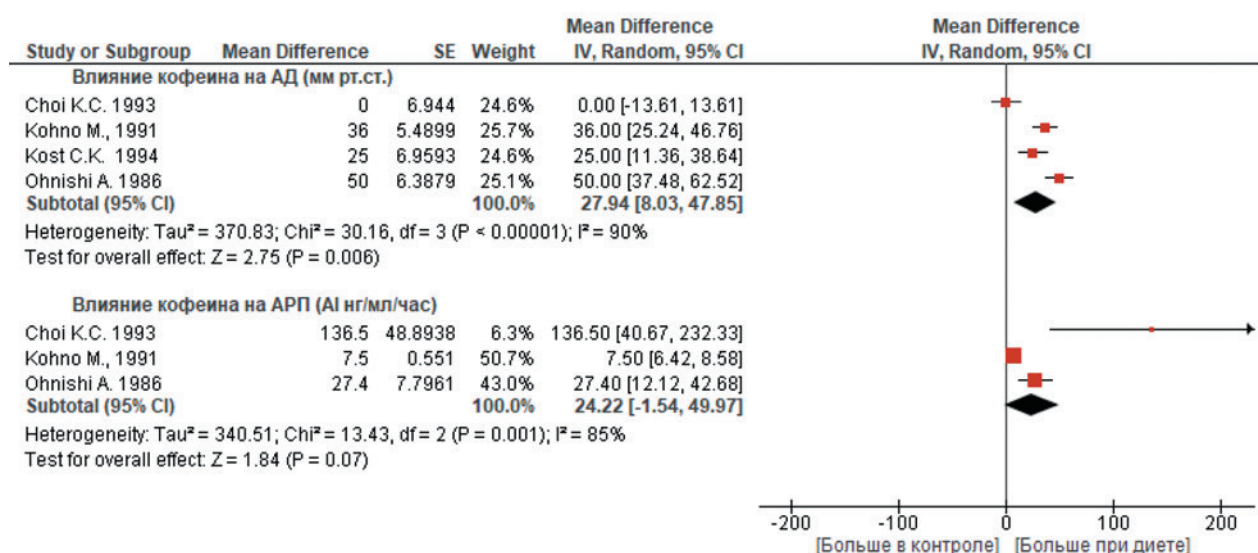


Рис. 4. Влияние кофеина на уровень артериального давления и активность ренина плазмы у крыс с гипертензией «2 почки, 1 зажим»

Figure 4. Effect of caffeine on blood pressure and plasma renin activity in 2-kidney-1-clamp hypertensive rats

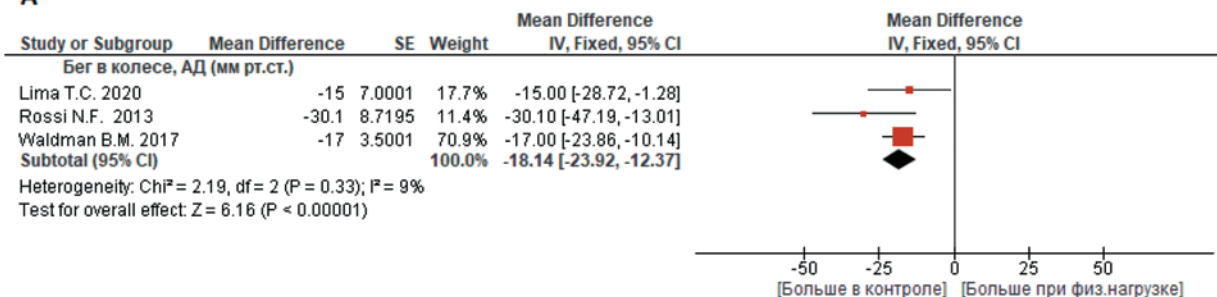
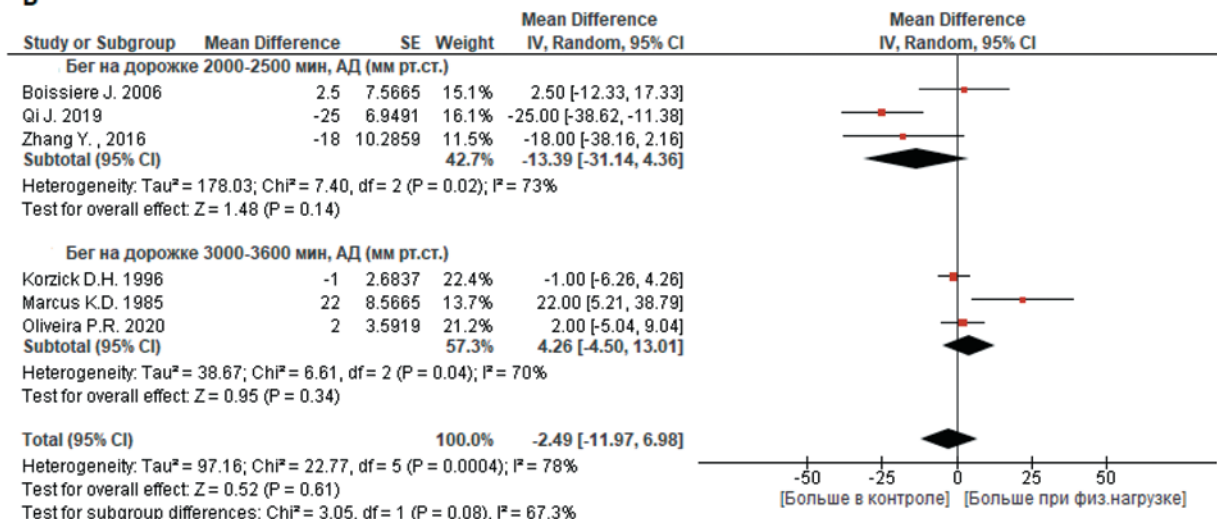
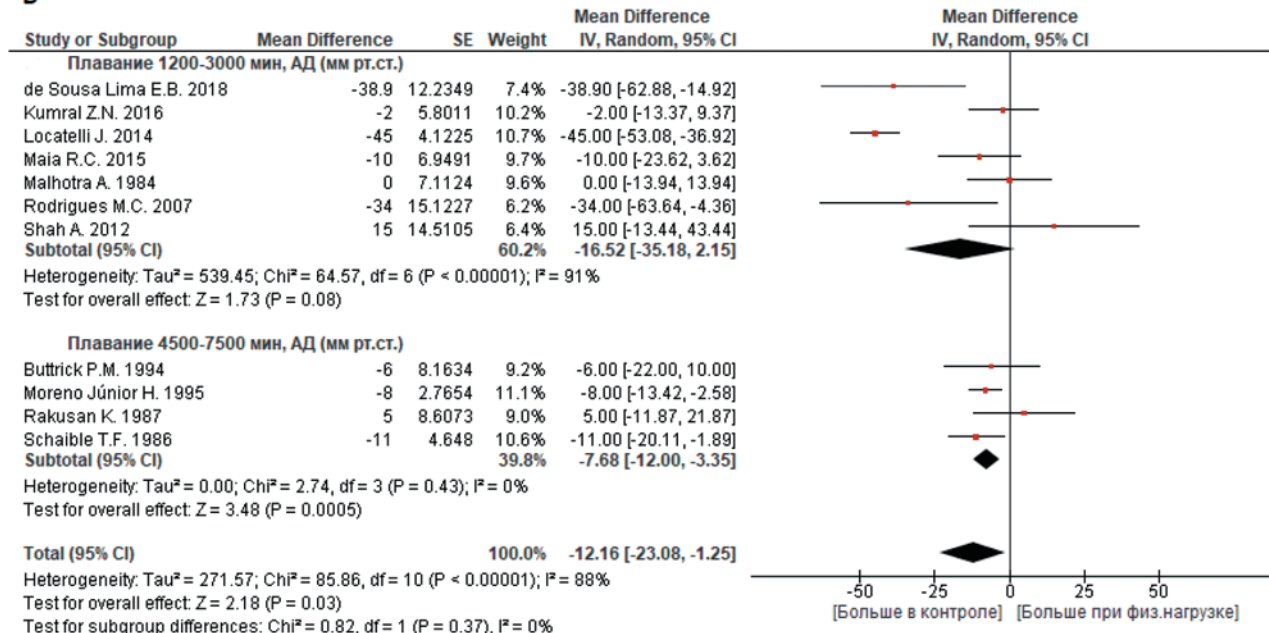
A**Б****В**

Рис. 5. Влияние вида тренировки и времени физической нагрузки на уровень артериального давления у крыс с гипертонией «2 почки, 1 зажим»

Примечание: А — бег в колесе, Б — бег на беговой дорожке, В — плавание в бассейне.

Figure 5. Influence of the type of training and the time of physical activity on the level of blood pressure in rats with hypertension “2 kidneys, 1 clamp”

Note: A — running in a wheel, B — running on a treadmill, C — swimming in the pool.

приема. Однако другое исследование [80] не выявило существенной связи между потреблением кофе и риском развития АГ. В последнее время появилось большое количество сообщений о пользе кофе, поскольку он содержит антиоксиданты (хлорогеновую и коричную кислоты), а также богат микроэлементами, витамином Е и никотиновой кислотой. Однако кофеин, помимо гипертензивного эффекта, за счет содержания кафестола и кахвеола может способствовать повышению уровня холестерина в крови [78, 81]. Интересно отметить, что у крыс кофеин не усиливал спонтанную и уменьшал солечувствительную гипертензию [76, 82].

Чай содержит в среднем в 1,5–3,5 раза меньше кофеина, чем кофе [78], а потребление чая, особенно зеленого, было ассоциировано с понижением АД у пациентов с АГ [83]. Зеленый чай снижал АД в среднем на 5 мм рт. ст., эффект черного чая был меньше приблизительно в 2 раза. В эксперименте потребление зеленого чая существенно уменьшало ремоделирование миокарда у крыс с УРГ [83]. Гипотензивный и кардиопротективные эффекты зеленого чая обычно связывают с входящими в его состав полифенолами, обладающими антиоксидантным действием [83, 84].

Также слабый гипотензивный эффект был выявлен у продуктов, содержащих какао [85]. Известно, что флаванолы, содержащиеся в какао, обладают антиоксидантным эффектом, а также ингибируют активность ангиотензин-превращающего фермента [85]. При этом концентрация кофеина в какао в 10 раз меньше, чем в кофе [78].

Влияние физической нагрузки на развитие УРГ

По теме влияния физической активности на развитие у крыс гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» нами было найдено 34 публикации. Для метаанализа было отобрано 20 публикаций [86–105], в которых исследовалось влияние физических упражнений на развитие УРГ у крыс. В 9 работах [86–94] исследовалось влияние регулярного бега на развитие УРГ (в 6 работах — на беговой дорожке, в 3 работах — при содержании крыс в клетке с колесом); в 11 работах исследовалось влияние регулярного плавания в бассейне с теплой водой [95–105]. Продолжительность тренировок была от 4 до 12 недель, обычно 5 дней в неделю, по 30–150 мин. в день, в большей части исследований 60 мин. в день (табл. 1).

По результатам метаанализа физическая нагрузка уменьшала подъем АД при УРГ в среднем на 10 мм рт. ст. Максимальный гипотензивный эффект (снижение АД составило 18 мм рт. ст., $P < 0,00001$)

оказывало содержание крыс в клетке с колесом для бега (рис. 5). Также хороший гипотензивный эффект наблюдался в группе крыс с УРГ, регулярно плавающих в бассейне (снижение АД на 12 мм рт. ст., $P = 0,03$) (рис. 5). Регулярный бег на дорожке не оказывал существенного влияния на подъем АД при УРГ, но в двух работах авторы наблюдали выраженное снижение АД у крыс с УРГ после 8 недель тренировок (рис. 5). Общее время тренировки (рассчитывалось как произведение мин/день на общее количество дней) не имело значимого влияния на гипотензивный эффект плавания, но при беге на дорожке меньшее время тренировки было ассоциировано с незначительно лучшим гипотензивным эффектом (рис. 5). Регулярные интенсивные тренировки (как бег, так и плавание) вызывали усиление гипертрофии миокарда левого желудочка у крыс с УРГ (рис. 6). В работах не было информации о влиянии содержания крыс в клетке с колесом для бега на ремоделирование сердца. По нашему мнению, вероятными причинами максимального гипотензивного эффекта, который вызывало содержание крыс в клетке с колесом, являются возможность получать физическую нагрузку в течение всего дня и согласовывать ее с состоянием организма и циркадными ритмами, а также отсутствие у животных стресса из-за манипуляций по изъятию их из клетки и помещения на тренажер или в бассейн. Следует отметить, что подобный эффект физических упражнений был показан и у крыс со спонтанной гипертензией, но при этом колесо для бега вызывало меньший гипотензивный эффект и большую гипертрофию миокарда, чем беговая дорожка [106].

Помимо гипотензивного эффекта, физическая нагрузка уменьшала частоту сердечных сокращений [86, 92, 96, 99, 103], увеличивала барорецепторный рефлекс и смещала симпато-вагусный баланс в сторону усиления парасимпатических влияний на работу сердца [88, 96, 103], снижала активность симпатической нервной системы и уровень норадреналина [91, 96], уменьшала уровень ангиотензина II [92–94], повышала уровень циркулирующего калия [93], уменьшала окислительный стресс [94, 97, 99] у крыс с УРГ. Кроме того, А. Shah и коллеги [105] наблюдали, что хроническая инфузия ангиотензина (1–7) уменьшала гипертензию и гипертрофию сердца у тренированных крыс с УРГ, но не у пассивных. Несмотря на то что физическая нагрузка усиливала гипертрофию миокарда у крыс с УРГ, большинство экспериментальных исследований показало ее положительное влияние на работу сердца [88, 96, 100, 101, 103, 104]. Однако К. D. Marcus и С. M. Tipton [89] пришли к выводу, что ин-

тенсивные тренировки на беговой дорожке вредны для крыс с УРГ, поскольку повышают АД и снижают плотность капилляров в миокарде.

Многочисленные исследования показали, что регулярные занятия спортом уменьшают вероятность развития АГ у людей в среднем на 6 %, а также уменьшают жесткость артерий, уровень ангиотензина II, улучшают липидный профиль и снижают АД у пациентов с АГ в среднем на 5–12 мм рт. ст. [107–111]. Метаанализы подтвердили эффективность как занятий спортом на суше [104–111], так и плавания [112].

Влияние липидов и углеводов на развитие УРГ

Известно, что атеросклероз почечных артерий является главной причиной УРГ. Если потребление ненасыщенных жиров ассоциировано с повышением уровня липопротеинов высокой плотности и снижением общего холестерина и инсулинорезистентности, то потребление насыщенных жиров связывают с увеличением концентрации холестерина, липопротеинов низкой плотности и повышением инсулинорезистентности [113–115]. Увеличение потребления углеводов (особенно рафинированных) оказывает влияние не только на уровень глюкозы, но также вызывает рост концентрации циркулирующих триглицеридов и общего холестерина [113–115]. С другой стороны, исследования показали, что липидный состав и ка-

лорийность диеты оказывают слабый эффект (не более 3 мм рт. ст.) на уровень АД у людей [116–118], а повышенное потребление углеводов вызывает подъем АД в среднем на 2,6 мм рт. ст. [119].

Мы не исследовали с помощью метаанализа зависимость подъема АД после стенозирования почечной артерии от потребления липидов и углеводов, поскольку не нашли достаточного количества публикаций. Однако G. R. Norton и соавторы [120] наблюдали у крыс с УРГ уменьшение подъема АД в среднем на 27 мм рт. ст. при их содержании в течение 7 недель на диете, обогащенной ненасыщенными жирами, и отсутствие эффекта при повышенном потреблении насыщенных жиров. Есть также сообщения, что диета, обогащенная фруктозой, усиливает УРГ [121].

Влияние времени года и мелатонина на развитие УРГ

Наши эксперименты по моделированию реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим» у крыс показали, что хуже всего такая гипертензия развивалась зимой (с вероятностью 20 %), когда наблюдались самые высокие значения атмосферного давления, а, следовательно, и парциальной плотности кислорода в воздухе [122]. Это согласуется с результатами экспериментов, в которых наблюдали уменьшение с помощью кислородотерапии почечной дисфункции, вызванной ишемией почек [123]. Максимальная вероятность развития ренова-

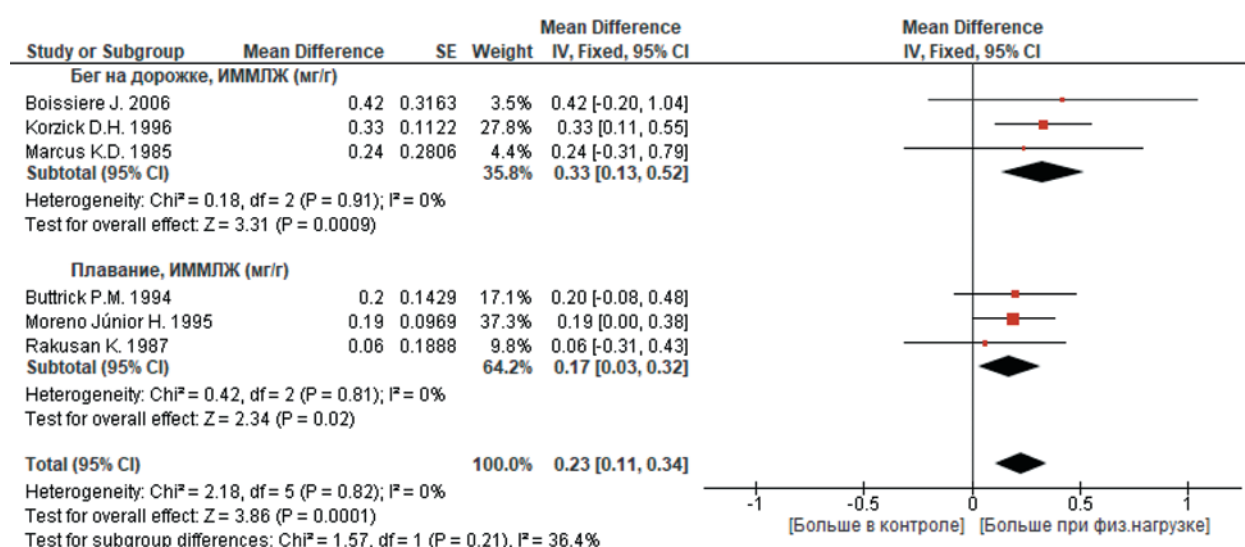


Рис. 6. Влияние вида тренировки на индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у крыс с гипертензией «2 почки, 1 зажим»

Figure 6. Influence of training type on the left ventricular myocardial mass index (LVMI) in rats with “2 kidneys, 1 clamp” hypertension

скулярной гипертензии была весной (56 %). Кроме нашей работы, есть еще одно исследование, которое выявило увеличение вероятности развития альдостерон-зависимой гипертензии весной [124]. Возможно, это связано с тем, что при длинном дне повышается экспрессия циркадного гена *Per1*, который также ассоциирован с повышением уровня альдостерона и удержанием ионов Na^+ [125, 126]. Однако сложно сказать, имело ли это значение в нашем случае при фиксированном фотопериоде.

Нами не было найдено работ, исследующих влияние фотопериода на развитие экспериментальной УРГ, однако в трех публикациях [127–129] сообщается о том, что терапия мелатонином уменьшала подъем АД при УРГ в среднем на 52 мм рт. ст. (табл. 1, рис. 3). Кроме того, мелатонин улучшал функцию сердца и почек, усиливал барорецепторный рефлекс, уменьшал активность симпатического почечного нерва, снижал потребление воды и диурез. Авторы связывают эффект мелатонина с его антиоксидантным действием.

По результатам метаанализа A. Nadi и соавторов, мелатонин снижал АД у людей в среднем на 3,4 мм рт. ст. [130]. Также было показано, что нарушение эндогенной ночной секреции мелатонина связано с активацией внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы [131], а терапия мелатонином снижает дозировку антигипертензивных препаратов у пациентов с хронической болезнью почек [132]. Следует отметить, что работа в ночную смену способствует увеличению АД в среднем на 2,5 мм рт. ст. [133].

Заключение

Проведенный нами метаанализ результатов экспериментальных исследований реноваскулярной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим» показывает, что данная гипертензия может быть существенно ослаблена с помощью обогащения диеты калием, а также различными антиоксидантами (витамином С, флавоноидами, мелатонином), уменьшающими окислительный стресс в ишемизированной почке. Кроме того, физическая нагрузка может способствовать понижению АД при УРГ, но при этом она усиливает гипертрофию миокарда. Мы не выявили какого-либо гипертензивного эффекта повышенного потребления хлорида натрия при стенозировании почечной артерии. Это, вероятно, связано с тем, что увеличение ионов Na^+ активирует гипотензивные механизмы: способствует снижению АРП, усиливает барорецепторный рефлекс, стимулирует секрецию натрийуретического пептида. Также мы не выявили влияния обогащения диеты кальцием или магнием на развитие УРГ,

что, возможно, связано с эффектом антагонизма этих элементов при обогащении диеты только одним из них. При этом потребление кофеина, блокада аденозиновых рецепторов, усиливает ишемию стенозированной почки и существенно увеличивает АРП и АД при УРГ.

Наш метаанализ имеет ряд ограничений. Практически все экспериментальные работы, включенные в метаанализ, исследовали влияние факторов на развитие УРГ, но не их эффект в отношении величины АД в хронической стадии УРГ. Также при проведении метаанализа мы не учитывали способ регистрации АД. Некоторые сравнения включают малое количество публикаций, что указывает на необходимость дополнительных исследований. Формально метаанализ может быть проведен при наличии двух работ, однако с увеличением количества исследований растет статистическая мощность метаанализа, что особенно важно при высокой степени гетерогенности результатов [134].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Финансирование из средств Государственного задания № 056-00119-22-00. / Financing from the funds of the State Assignment No. 056-00119-22-00.

Список литературы / References

1. WHO. Hypertension. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (29.08.2022)
2. Mehta AN, Fenves A. Current opinions in renovascular hypertension. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2010; 23(3):246–249. DOI: 10.1080/08998280.2010.11928627.
3. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of renovascular hypertension. Hypertension. 1991; 17(5):707–719. DOI: 10.1161/01.hyp.17.5.707.
4. Konradi AO. Interrelation between sympathetic and renin-angiotensin systems: Role in arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2012; 18(6):577–583. In Russian [Конради А.О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления. Артериальная гипертензия. 2012; 18(6):577–583].
5. Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Angiotensin II and atrial natriuretic peptide — unity and struggle of opposites in the model of renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp”: A meta-analysis. “Arterial'naya Gipertenziya” (“Arterial Hypertension”). 2022; 28(4):328–347. In Russian [Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Ангиотензин

- II и предсердный натрийуретический пептид — единство и борьба противоположностей в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». Метаанализ. Артериальная гипертензия. 2022; 28(4):328–347]. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-4-328-347.
6. Campos RR, Oliveira-Sales EB, Nishi EE, et al. The role of oxidative stress in renovascular hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011; 38(2):144–152. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2010.05437.x.
 7. Reckelhoff JF, Romero JC. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 284(4):R893–R912. DOI: 10.1152/ajpregu.00491.2002.
 8. Boonla O, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, et al. Peptides-Derived from Thai Rice Bran Improves Endothelial Function in 2K-1C Renovascular Hypertensive Rats. *Nutrients*. 2015; 7(7):5783–5799. DOI: 10.3390/nu7075252.
 9. Rezazadeh H, Hosseini Kahnouei M, Hassanshahi G, et al. Regulatory effects of chronic low-dose morphine on nitric oxide level along with baroreflex sensitivity in two-kidney one-clip hypertensive rats. *Iran J Kidney Dis*. 2014; 8(3):194–200.
 10. Zhang S, Li H, Li Y, et al. Nicousamide normalizes renovascular hypertension in two-kidney one-clip hypertensive rats. *Biomed Rep*. 2013; 1(1):89–92. DOI: 10.3892/br.2012.26.
 11. Nandwani A, KherV. Renovascular Hypertension. *Hypertension Journal*. 2016; 2(2): 86–95. DOI: 10.5005/jp-journals-10043-0037.
 12. Ohnishi A, Li P, Branch RA, et al. Adenosine in renin-dependent renovascular hypertension. *Hypertension*. 1988; 12(2):152–161. DOI: 10.1161/01.hyp.12.2.152.
 13. 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; discussion 2432. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000351.
 14. Olin JW. Renal artery disease: diagnosis and management. *Mt Sinai J Med*. 2004; 71(2):73–85.
 15. Tsyrlin VA, Galagudza MM, Kuzmenko NV, et al. Arterial baroreceptor reflex counteracts long-term blood pressure increase in the rat model of renovascular hypertension. *PLoS One*. 2013; 8(6):e64788. DOI: 10.1371/journal.pone.0064788.
 16. 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] DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-6-679-682.
 17. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, et al. *Introduction to Meta-analysis*. Wiley: Chichester, 2009. p. 456. DOI:10.1002/9780470743386.
 18. Beyer AM, Fredrich K, Lombard JH. AT1 receptors prevent salt-induced vascular dysfunction in isolated middle cerebral arteries of 2 kidney-1 clip hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2013; 26(12):1398–1404. DOI: 10.1093/ajh/hpt129.
 19. de Simone G, Devereux RB, Camargo MJ, et al. Influence of sodium intake on in vivo left ventricular anatomy in experimental renovascular hypertension. *Am J Physiol*. 1993; 264(6 Pt 2):H2103–H2110. DOI: 10.1152/ajpheart.1993.264.6.H2103.
 20. Jackson CA, Navar LG. Arterial pressure and renal function in two-kidney, one clip Goldblatt hypertensive rats maintained on a high-salt intake. *J Hypertens*. 1986; 4(2):215–221. DOI: 10.1097/00004872-198604000-00012.
 21. Lee J, Kim JK, Choi KC, et al. High salt intake attenuates the development of hypertension in two-kidney, one-clip Goldblatt rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1991; 197(2):181–185. DOI: 10.3181/00379727-197-43243.
 22. Liu DT, Birchall I, Kincaid-Smith P, et al. Effect of dietary sodium chloride on the development of renal glomerular and vascular lesions in hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1993; 20(12):763–772. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1993.tb03014.x.
 23. Morgan T, Aubert JF, Brunner H. Interaction between sodium intake, angiotensin II, and blood pressure as a cause of cardiac hypertrophy. *Am J Hypertens*. 2001; 14(9 Pt 1):914–920. DOI: 10.1016/s0895-7061(01)02135-5.
 24. Ozaykan B, Doğan A. Effects of salt loading on sympathetic activity and blood pressure in anesthetized two-kidney, one clip hypertensive rats. *Bosn J Basic Med Sci*. 2011; 11(4):228–233. DOI: 10.17305/bjbm.2011.2555.
 25. Sato Y, Ando K, Ogata E, et al. Salt sensitivity in Goldblatt hypertensive rats--role of extracellular fluid volume and renin-angiotensin system. *Jpn Circ J*. 1991; 55(2):165–173. DOI: 10.1253/jcj.55.165.
 26. Shimoura CG, Lincevicius GS, Nishi EE, et al. Increased Dietary Salt Changes Baroreceptor Sensitivity and Intrarenal Renin-Angiotensin System in Goldblatt Hypertension. *Am J Hypertens*. 2017; 30(1):28–36. DOI: 10.1093/ajh/hpw107.
 27. Alam S, Johnson AG. A meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) among healthy normotensive and essential hypertensive elderly patients to determine the effect of high salt (NaCl) diet of blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1999; 13(6):367–374. DOI: 10.1038/sj.jhh.1000817.
 28. Blaustein MP, Leenen FH, Chen L, et al. How NaCl raises blood pressure: a new paradigm for the pathogenesis of salt-dependent hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(5):H1031–H1049. DOI: 10.1152/ajpheart.00899.2011.

29. Katayama IA, Pereira RC, Dopona EP, et al. High-salt intake induces cardiomyocyte hypertrophy in rats in response to local angiotensin II type 1 receptor activation. *J Nutr.* 2014; 144(10):1571–1578. DOI: 10.3945/jn.114.192054.
30. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (11):CD004022. DOI: 10.1002/14651858.CD004022.pub3.
31. Roncari CF, Barbosa RM, Vendramini RC, et al. Enhanced angiotensin II induced sodium appetite in renovascular hypertensive rats. *Peptides.* 2018; 101:82–88. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.12.02.
32. Kimura G, Saito F, Kojima S, et al. Renal function curve in patients with secondary forms of hypertension. *Hypertension.* 1987; 10(1):11–15. DOI: 10.1161/01.hyp.10.1.11.
33. Osborn JW, Fink GD. Region-specific changes in sympathetic nerve activity in angiotensin II-salt hypertension in the rat. *Exp Physiol.* 2010; 95(1):61–68. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.046326.
34. Montenegro MF, Amaral JH, Pinheiro LC, et al. Sodium nitrite downregulates vascular NADPH oxidase and exerts antihypertensive effects in hypertension. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51(1):144–152. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.005.
35. Rizzi E, Amaral JH, Guimarães DA, et al. Nitrite treatment downregulates vascular MMP-2 activity and inhibits vascular remodeling in hypertension independently of its antihypertensive effects. *Free Radic Biol Med.* 2019; 130:234–243. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.002.
36. Liu DT, Wang MX, Kincaid-Smith P, et al. The effects of dietary potassium on vascular and glomerular lesions in hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 1994; 16(4):391–414. DOI: 10.3109/10641969409067953.
37. Othman HK, Mahmud AMR. Effects of Potassium and Magnesium on Some Hemodynamic and Renal Function Related Parameters in 2k1c Hypertensive Rats. *IOSR Journal of Pharmacy.* 2012; 2(6): 33–42 DOI: 10.9790/3013-26303342.
38. Suzuki H, Kondo K, Saruta T. Effect of potassium chloride on the blood pressure in two-kidney, one clip Goldblatt hypertensive rats. *Hypertension.* 1981; 3(5):566–573. DOI: 10.1161/01.hyp.3.5.566.
39. Zhang HY, Li HQ, Lu MW. Effects of dietary K on blood pressure, prostaglandin, and kallikrein in renovascular hypertensive rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1989; 10(5):418–421.
40. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2013; 346:f1378. DOI: 10.1136/bmj.f1378.
41. Houston MC, Harper KJ. Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008; 10(7 Suppl 2):3–11. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.08575.x.
42. Webb RC, Cohen DM, Bohr DF. Potassium-induced vascular relaxation in two kidney-one clip, renal hypertensive rats. *Pflugers Arch.* 1983; 396(1):72–78. DOI: 10.1007/BF00584701.
43. Barbagallo M, Resnick LM, Sosa RE, et al. Renal divalent cation excretion in secondary hypertension. *Clin Sci (Lond).* 1992; 83(5):561–565. DOI: 10.1042/cs0830561.
44. Benedetti RG, Wise KJ, Massey LK. The hemodynamic effect of dietary calcium supplementation on rat renovascular hypertension. *Basic Res Cardiol.* 1993; 88(1):60–71. DOI: 10.1007/BF00788531.
45. Kageyama Y, Suzuki H, Arima K, et al. Oral calcium treatment lowers blood pressure in renovascular hypertensive rats by suppressing the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 1987; 10(4):375–382. DOI: 10.1161/01.hyp.10.4.375.
46. Liu DT, Birchall I, Hewitson T, et al. Effect of dietary calcium on the development of hypertension and hypertensive vascular lesions in DOCA-salt and two-kidney, one clip hypertensive rats. *J Hypertens.* 1994; 12(2):145–153.
47. Hatton DC, McCarron DA. Dietary calcium and blood pressure in experimental models of hypertension. A review. *Hypertension.* 1994; 23(4):513–530. DOI: 10.1161/01.hyp.23.4.513.
48. Jayedi A, Zargar MS. Dietary calcium intake and hypertension risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2019; 73(7):969–978. DOI: 10.1038/s41430-018-0275-y.
49. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, et al. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens.* 1999; 12(1 Pt 1):84–92. DOI: 10.1016/s0895-7061(98)00224-6.
50. Cormick G, Ciapponi A, Cafferata ML, et al. Calcium supplementation for prevention of primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(6):CD010037. DOI: 10.1002/14651858.CD010037.pub2.
51. Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(6):1724. DOI: 10.3390/ijms19061724.
52. Valdivielso JM. Calcificación vascular: tipos y mecanismos [Vascular calcification: types and mechanisms]. *Nefrologia.* 2011; 31(2):142–147. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10754.
53. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies Scientific opinion on dietary reference values for calcium. *EFSA J.* 2015; 13(5):4101. DOI:10.2903/J.EFSA.2015.4101
54. Liu DT, Turner SW, Wang MX, et al. Effects of dietary magnesium on blood pressure and vascular lesions

- in hypertensive rats. *Pathology*. 1994; 26(4):365–369. DOI: 10.1080/00313029400169022.
55. DiPette DJ, Simpson K, Rogers A, et al. Haemodynamic response to magnesium administration in mineralocorticoid-salt and two-kidney, one clip renovascular hypertension. *J Hypertens*. 1988; 6(5):413–417.
56. Han H, Fang X, Wei X, et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J*. 2017; 16(1):26. DOI: 10.1186/s12937-017-0247-4.
57. Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, et al. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension*. 2016; 68(2):324–333. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664.
58. Rosanoff A, Costello RB, Johnson GH. Effectively Prescribing Oral Magnesium Therapy for Hypertension: A Categorized Systematic Review of 49 Clinical Trials. *Nutrients*. 2021; 13(1):195. DOI: 10.3390/nu13010195.
59. Ismail AA, Ismail NA. Magnesium: A mineral essential for health yet generally underestimated or even ignored. *J. Nutr. Food Sci*. 2016; 6:2. DOI: 10.4172/2155-9600.1000523.
60. Khalili A, Alipour S, Fathalipour M, et al. Liposomal and Non-Liposomal Formulations of Vitamin C: Comparison of the Antihypertensive and Vascular Modifying Activity in Renovascular Hypertensive Rats. *Iran J Med Sci*. 2020; 45(1):41–49. DOI: 10.30476/ijms.2019.45310.
61. Nishi EE, Oliveira-Sales EB, Bergamaschi CT, et al. Chronic antioxidant treatment improves arterial renovascular hypertension and oxidative stress markers in the kidney in Wistar rats. *Am J Hypertens*. 2010; 23(5):473–480. DOI: 10.1038/ajh.2010.11.
62. Oliveira-Sales EB, Dugaich AP, Carillo BA, et al. Oxidative stress contributes to renovascular hypertension. *Am J Hypertens*. 2008; 21(1):98–104. DOI: 10.1038/ajh.2007.12.
63. Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, et al. Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(5):1079–1088. DOI: 10.3945/ajcn.111.027995.
64. Guan Y, Dai P, Wang H. Effects of vitamin C supplementation on essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(8):e19274. DOI: 10.1097/MD.00000000000019274.
65. García-Saura MF, Galisteo M, Villar IC, et al. Effects of chronic quercetin treatment in experimental renovascular hypertension. *Mol Cell Biochem*. 2005; 270(1–2):147–155. DOI: 10.1007/s11010-005-4503-0.
66. Kaur S, Muthuraman A. Therapeutic evaluation of rutin in two-kidney one-clip model of renovascular hypertension in rat. *Life Sci*. 2016; 150:89–94. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.080.
67. Mendes-Junior Ld, Monteiro MM, Carvalho Ados S, et al. Oral supplementation with the rutin improves cardiovascular baroreflex sensitivity and vascular reactivity in hypertensive rats. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013; 38(11):1099–1106. DOI: 10.1139/apnm-2013-0091.
68. Montenegro MF, Neto-Neves EM, Dias-Junior CA, et al. Quercetin restores plasma nitrite and nitroso species levels in renovascular hypertension. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2010; 382(4):293–301. DOI: 10.1007/s00210-010-0546-1.
69. Pereira SC, Parente JM, Belo VA, et al. Quercetin decreases the activity of matrix metalloproteinase-2 and ameliorates vascular remodeling in renovascular hypertension. *Atherosclerosis*. 2018; 270:146–153. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.031.
70. Serban MC, Sahebkar A, Zanchetti A, et al. Effects of Quercetin on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(7):e002713. DOI: 10.1161/JAHA.115.002713.
71. Showing all foods in which the polyphenol Quercetin 3-O-rutinoside. <http://phenol-explorer.eu/contents/polyphenol/296> (16.01.2023)
72. Ellwood L, Torun G, Bahar Z, et al. Effects of flavonoid-rich fruits on hypertension in adults: a systematic review. *JBIS Database System Rev Implement Rep*. 2019; 17(10):2075–2105. DOI: 10.11124/JBISRIR-D-19-00050.
73. Choi KC, Lee J, Moon KH, et al. Chronic caffeine ingestion exacerbates 2-kidney, 1-clip hypertension and ameliorates deoxycorticosterone acetate-salt hypertension in rats. *Nephron*. 1993; 65(4):619–622. DOI: 10.1159/000187574.
74. Kohno M, Murakawa K, Horio T, et al. Plasma immunoreactive endothelin-1 in experimental malignant hypertension. *Hypertension*. 1991; 18(1):93–100. DOI: 10.1161/01.hyp.18.1.93.
75. Kost CK Jr, Li P, Pfeifer CA, et al. Telemetric blood pressure monitoring in benign 2-kidney, 1-clip renovascular hypertension: effect of chronic caffeine ingestion. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 270(3):1063–1070.
76. Ohnishi A, Branch RA, Jackson K, et al. Chronic caffeine administration exacerbates renovascular, but not genetic, hypertension in rats. *J Clin Invest*. 1986; 78(4):1045–1050. DOI: 10.1172/JCI112659.
77. Postma CT, Smits P, Rosenbusch G, et al. The effect of caffeine on renal vein renin concentration in patients with renal arterial disease. *Am J Hypertens*. 1991; 4(12 Pt 1):951–954. DOI: 10.1093/ajh/4.12.951.
78. Nieber K. The Impact of Coffee on Health. *Planta Med*. 2017; 83(16):1256–1263. DOI: 10.1055/s-0043-115007.
79. Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodríguez-Artalejo F, et al. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(4):1113–1126. DOI: 10.3945/ajcn.111.016667.

80. Grosso G, Micek A, Godos J, et al. Long-Term Coffee Consumption Is Associated with Decreased Incidence of New-Onset Hypertension: A Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017; 9(8):890. DOI: 10.3390/nu9080890.
81. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2006; 46(2):101–123. DOI: 10.1080/10408390500400009.
82. Yu H, Yang T, Gao P, et al. Caffeine intake antagonizes salt sensitive hypertension through improvement of renal sodium handling. *Sci Rep*. 2016; 6:25746. DOI: 10.1038/srep25746.
83. Mahdavi-Roshan M, Salari A, Ghorbani Z, et al. The effects of regular consumption of green or black tea beverage on blood pressure in those with elevated blood pressure or hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2020; 51:102430. DOI: 10.1016/j.ctim.2020.102430.
84. Mao W, Song Y, Han C, et al. Molecular mechanism by which green tea and tea extract inhibits left ventricle hypertrophy induced by renovascular hypertension in rats]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2008; 37(1):43–46.
85. Ried K, Fakler P, Stocks NP. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4(4):CD008893. DOI: 10.1002/14651858.CD008893.pub3.
86. Boissiere J, Lemaire MC, Antier D, et al. Exercise and vasorelaxing effects of CO-releasing molecules in hypertensive rats. *Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38(4):652–659. DOI: 10.1249/01.mss.0000210205.17823.74.
87. Korzick DH, Moore RL. Chronic exercise enhances cardiac alpha 1-adrenergic inotropic responsiveness in rats with mild hypertension. *Am J Physiol*. 1996; 271(6 Pt 2):H2599–2608. DOI: 10.1152/ajpheart.1996.271.6.H2599.
88. Lima TC, Barbosa MA, Costa DC, et al. Fitness is improved by adjustments in muscle intracellular signaling in rats with renovascular hypertension 2K1C undergoing voluntary physical exercise. *Life Sci*. 2020; 250:117549. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117549.
89. Marcus KD, Tipton CM. Exercise training and its effects with renal hypertensive rats. *J Appl Physiol* (1985). 1985; 59(5):1410–1415. DOI: 10.1152/jappl.1985.59.5.1410.
90. Oliveira PR, Oliveira PB, Rossignoli PS, et al. Exercise training attenuates angiotensin II-induced vasoconstriction in the aorta of normotensive but not hypertensive rats. *Exp Physiol*. 2020; 105(4):732–742. DOI: 10.1113/EP088139.
91. Qi J, Yu XJ, Fu LY, et al. Exercise Training Attenuates Hypertension Through TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *Front Neurosci*. 2019; 13:1138. DOI: 10.3389/fnins.2019.01138.
92. Rossi NF, Chen H, Maliszewska-Scislo M. Paraventricular nucleus control of blood pressure in two-kidney, one-clip rats: effects of exercise training and resting blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 305(11):R1390–1400. DOI: 10.1152/ajpregu.00546.2012.
93. Waldman BM, Augustyniak RA, Chen H, et al. Effects of voluntary exercise on blood pressure, angiotensin II, aldosterone, and renal function in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Integr Blood Press Control*. 2017; 10:41–51. DOI: 10.2147/IBPC.S147122.
94. Zhang Y, Yu XJ, Chen WS, et al. Exercise training attenuates renovascular hypertension partly via RAS-ROS-glutamate pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Sci Rep*. 2016; 6:37467. DOI: 10.1038/srep37467.
95. Buttrick PM, Kaplan M, Leinwand LA, et al. Alterations in gene expression in the rat heart after chronic pathological and physiological loads. *J Mol Cell Cardiol*. 1994; 26(1):61–67. DOI: 10.1006/jmcc.1994.1008.
96. de Sousa Lima EB, de Oliveira LCS, da Silva Cardoso G, et al. Moderate-intensity exercise and renin angiotensin system blockade improve the renovascular hypertension (2K1C)-induced gastric dysmotility in rats. *Life Sci*. 2018; 210:55–64. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.053.
97. Kumral ZN, Sener G, Ozgur S, et al. Regular exercise alleviates renovascular hypertension-induced cardiac/endothelial dysfunction and oxidative injury in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2016; 67(1):45–55.
98. Locatelli J, Monteiro de Assis LV, et al. Swimming training promotes cardiac remodeling and alters the expression of mRNA and protein levels involved in calcium handling in hypertensive rats. *Life Sci*. 2014; 117(2):67–74. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.09.024.
99. Maia RC, Sousa LE, Santos RA, et al. Time-course effects of aerobic exercise training on cardiovascular and renal parameters in 2K1C renovascular hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res*. 2015; 48(11):1010–1022. DOI: 10.1590/1414-431X20154499.
100. Malhotra A, Schaible TF, Capasso J, et al. Correlation of myosin isoenzyme alterations with myocardial function in physiologic and pathologic hypertrophy. *Eur Heart J*. 1984; 5 Suppl F:61–67. DOI: 10.1093/eurheartj/5.suppl_f.61.
101. Moreno Júnior H, Cezareti ML, Piçarro IC, et al. The influence of isotonic exercise on cardiac hypertrophy in arterial hypertension: impact on cardiac function and on the capacity for aerobic work. *Comp Biochem Physiol A Physiol*. 1995; 112(2):313–320. DOI: 10.1016/0300-9629(95)00103-4.
102. Rakusan K, Wicker P, Abdul-Samad M, et al. Failure of swimming exercise to improve capillarization in cardiac hypertrophy of renal hypertensive rats. *Circ Res*. 1987; 61(5):641–647. DOI: 10.1161/01.res.61.5.641.
103. Rodrigues MC, Campagnole-Santos MJ, Machado RP, et al. Evidence for a role of AT(2) receptors at the CVLM in the cardiovascular changes induced by low-intensity physical activity in renovascular hypertensive rats. *Peptides*. 2007; 28(7):1375–1382. DOI: 10.1016/j.peptides.2007.06.001.
104. Schaible TF, Malhotra A, Ciambone GJ, et al. Chronic swimming reverses cardiac dysfunction and myosin

- abnormalities in hypertensive rats. *J Appl Physiol* (1985). 1986; 60(4):1435–1441. DOI: 10.1152/jappl.1986.60.4.1435.
105. Shah A, Oh YB, Lee SH, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates hypertension in exercise-trained renal hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(11):H2372–H2380. DOI: 10.1152/ajpheart.00846.2011.
106. Schlüter KD, Schreckenberger R, da Costa Rebelo RM. Interaction between exercise and hypertension in spontaneously hypertensive rats: a meta-analysis of experimental studies. *Hypertens Res*. 2010; 33(11):1155–1161. DOI: 10.1038/hr.2010.155.
107. Liu X, Zhang D, Liu Y, et al. Dose-Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Hypertension*. 2017; 69(5):813–820. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08994.
108. Lopes S, Afreixo V, Teixeira M, et al. Exercise training reduces arterial stiffness in adults with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2021; 39(2):214–222. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002619.
109. Lin X, Zhang X, Guo J, et al. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(7):e002014. DOI: 10.1161/JAHA.115.002014.
110. Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Ruiz-Hurtado G, et al. Exercise Reduces Ambulatory Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(24):e018487. DOI: 10.1161/JAHA.120.018487.
111. Cao L, Li X, Yan P, et al. The effectiveness of aerobic exercise for hypertensive population: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019; 21(7):868–876. DOI: 10.1111/jch.13583.
112. Igarashi Y, Nogami Y. The effect of regular aquatic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25(2):190–199. DOI: 10.1177/2047487317731164.
113. Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. *Curr Diab Rep*. 2018; 18(12):127. DOI: 10.1007/s11892-018-1101-6.
114. Imamura F, Micha R, Wu JH, et al. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *PLoS Med*. 2016; 13(7):e1002087. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002087.
115. Te Morenga LA, Howatson AJ, Jones RM, et al. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100(1):65–79. DOI: 10.3945/ajcn.113.081521.
116. Jovanovski E, de Castro Ruiz Marques A, Li D, et al. Effect of high-carbohydrate or high-monounsaturated fatty acid diets on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2019; 77(1):19–31. DOI: 10.1093/nutrit/nuy040.
117. Rasmussen BM, Vessby B, Uusitupa M, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(2):221–226. DOI: 10.1093/ajcn/83.2.221.
118. Soltani S, Shirani F, Chitsazi MJ, et al. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on weight and body composition in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Obes Rev*. 2016; 17(5):442–454. DOI: 10.1111/obr.12391.
119. Shah M, Adams-Huet B, Garg A. Effect of high-carbohydrate or high-cis-monounsaturated fat diets on blood pressure: a meta-analysis of intervention trials. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(5):1251–1256. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1251.
120. Norton GR, Woodiwiss AJ, Trifunovic B. Renal effects of a high unsaturated fat diet in renal artery stenosis in rats. *Experientia*. 1996; 52(1):34–41. DOI: 10.1007/BF01922413.
121. Reaven GM, Ho H. Renal vascular hypertension does not lead to hyperinsulinemia in Sprague-Dawley rats. *Am J Hypertens*. 1992; 5(5 Pt 1):314–317. DOI: 10.1093/ajh/5.5.314.
122. Kuzmenko NN, Pliss MG, Tsyrlin VA. The relationship between the season of the year and the vasorenal hypertension occurrence. “Arterial’naya Gipertenziya”=“Arterial Hypertension”. 2017; 23(6):561–573. In Russian [Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Связь между временем года и развитием вазоренальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2017; 23(6):561–573]. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-6-561-573.
123. Ramalho RJ, de Oliveira PS, Cavaglieri RC, et al. Hyperbaric oxygen therapy induces kidney protection in an ischemia/reperfusion model in rats. *Transplant Proc*. 2012; 44(8):2333–2336. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.07.020.
124. Hermida-Dominguez RC, Halberg F. Assessment of the risk of mesor-hypertension. *Chronobiologia*. 1984; 11(3):249–262.
125. Richards J, Cheng KY, All S, et al. A role for the circadian clock protein Per1 in the regulation of aldosterone levels and renal Na⁺ retention. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013; 305(12):F1697–F1704. DOI: 10.1152/ajprenal.00472.2013.
126. Sumová A, Sládek M, Jác M, et al. The circadian rhythm of Per1 gene product in the rat suprachiasmatic nucleus and its modulation by seasonal changes in daylength. *Brain Res*. 2002; 947(2):260–270. DOI: 10.1016/s0006-8993(02)02933-5.
127. Erşahin M, Sehirli O, Toklu HZ, et al. Melatonin improves cardiovascular function and ameliorates renal, cardiac and cerebral damage in rats with renovascular hypertension. *J Pineal Res*. 2009; 47(1):97–106. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00693.x.

128. Nishi EE, Almeida VR, Amaral FG, et al. Melatonin attenuates renal sympathetic overactivity and reactive oxygen species in the brain in neurogenic hypertension. *Hypertens Res.* 2019; 42(11):1683–1691. DOI: 10.1038/s41440-019-0301-z.

129. Qiao YF, Guo WJ, Li L, et al. Melatonin attenuates hypertension-induced renal injury partially through inhibiting oxidative stress in rats. *Mol Med Rep.* 2016; 13(1):21–26. DOI: 10.3892/mmr.2015.4495.

130. Hadi A, Ghaedi E, Moradi S, et al. Effects of Melatonin Supplementation On Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2019; 51(3):157–164. DOI: 10.1055/a-0841-6638.

131. Ishigaki S, Ohashi N, Isobe S, et al. Impaired endogenous nighttime melatonin secretion relates to intrarenal renin-angiotensin system activation and renal damage in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2016; 20(6):878–884. DOI: 10.1007/s10157-015-1224-x.

132. Petrova A, Kondratiuk V, Karpenko O, et al. The effectiveness of melatonin in the complex treatment of hypertension in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Georgian Med News.* 2020; (299):87–93.

133. Gamboa Madeira S, Fernandes C, Paiva T, et al. The Impact of Different Types of Shift Work on Blood Pressure and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(13):6738. DOI: 10.3390/ijerph18136738.

134. Valentine JC, Pigott TD, Rothstein HR. How Many Studies Do You Need?: A Primer on Statistical Power for Meta-Analysis // *Journal of Educational and Behavioral Statistics.* 2010; 35 (2): 215–247. DOI:10.3102/1076998609346961.

Информация об авторах:

Кузьменко Наталия Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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 «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России.

Author information:

Nataliya V. Kuzmenko, PhD, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre; Researcher of Blood Circulation Biophysics Laboratory, Research Educational Institute of Biomedicine, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail G. Pliss, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Head of Biophysics of Blood Circulation Laboratory, Research Educational Institute of Biomedicine, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.