

Характер изменения симпатической активности к сердцу и сосудам при развитии экспериментальной вазоренальной гипертензии (2 почки — 1 зажим)

Н. В. Кузьменко, Ю. И. Щербин,
М. Г. Плисс, В. А. Цырлин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталия Владимировна,
ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Статья поступила в редакцию 18.06.14
и принята к печати 05.07.14.

Резюме

Цель настоящего исследования заключалась в изучении динамики артериального давления и активности симпатической нервной системы у крыс линии Wistar на протяжении первых 8 недель развития вазоренальной гипертензии в модели «2 почки — 1 зажим». **Материалы и методы.** Симпатическую активность к сердцу оценивали на бодрствующих животных методом спектрального анализа вариабельности сердечного ритма. Симпатическую вазомоторную активность оценивали путем регистрации электрической активности шейного симпатического ствола под наркозом у тех же крыс. **Результаты.** Оказалось, что динамика симпатической активности к сердцу и сосудам принципиально не различается. При этом обнаружено, что если через 2 недели после наложения зажима на почечную артерию активность симпатической нервной системы увеличивается, то через 4 недели она приближается к контрольным значениям при развитой гипертензии и затем снова возрастает до максимальных значений к концу эксперимента. **Выводы.** Таким образом, механизм артериальной гипертензии, возникающей после клипирования почечной артерии, имеет достаточно сложный характер, однако в конечном счете основное значение, по-видимому, имеет усиление активности вазомоторных нейронов спинного мозга.

Ключевые слова: вазоренальная гипертензия, симпатическая активность, частота сердечных сокращений, спектральный анализ.

Для цитирования: Кузьменко Н.В., Щербин Ю.И., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Характер изменения симпатической активности к сердцу и сосудам при развитии экспериментальной вазоренальной гипертензии (2 почки — 1 зажим). Артериальная гипертензия. 2014;20(6):515–521.

Changes of the sympathetic activity in the heart and vessels in the development of experimental vasorenal hypertension (2 kidneys — 1 clip)

N. V. Kuzmenko, Y. I. Shcherbin,
M. G. Pliss, V. A. Tsyrlin

Federal Almazov Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia V. Kuzmenko,
PhD of Biology Sciences, Federal Almazov
Medical Research Centre, 2 Akkuratova
street, St Petersburg, 197341 Russia.
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Received 18 June 2014; accepted 05 July
2014.

Abstract

Objective. To evaluate the dynamics of arterial blood pressure and sympathetic activity in the male Wistar rats within 8 weeks after renal artery clamping (model «2 kidneys — 1 clamp»). **Design and methods.** The sympathetic activity was examined by spectral analysis of the heart rate variability in the non-anaesthetized rats. The sympathetic vasomotor activity was examined by the registration of electric activity of the cervical spine cord in anaesthetized animals. **Results.** We found that sympathetic activity to the heart and blood vessels is comparable. Two weeks after renal artery clamping the activity of the sympathetic nervous system increases, and 4 weeks later it comes close to the reference values in the developed hypertension and then increases to maximum values by the end of the experiment. **Conclusions.** Based on our results, the mechanism of hypertension after renal artery clipping, is fairly complex, but, in the end, it appears to be associated with the increased activity of vasomotor spinal cord neurons.

Key words: vasorenal hypertension, sympathetic activity, heart rate, spectral analysis.

For citation: Kuzmenko NV, Shcherbin YI, Pliss MG, Tsyrlin VA. Changes of the sympathetic activity in the heart and vessels in the development of experimental vasorenal hypertension (2 kidneys — 1 clip). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(6):515–521.

Введение

Считается, что одной из причин вазоренальной гипертензии является усиление активности ренин-ангиотензиновой системы [1, 2]. Установлено, что при этой патологии в поддержании гипертензии участвует и симпатическая нервная система, активность которой повышена [3–10]. Известно, что эфферентная активность почечного нерва влияет на экскрецию натрия в почечных канальцах и таким образом участвует в долгосрочной регуляции артериального давления (АД) [11, 12]. Существенную роль в поддержании высокого уровня АД при ишемии почки играет и измене-

ние афферентации из почки со стенозированной артерией [13, 14].

Наряду с представлением о важной роли симпатической нервной системы в генезе вазоренальной гипертензии имеются и наблюдения, не подтверждающие это заключение. Так, регистрация активности почечного нерва неишемизированной почки у кроликов с гипертензией в модели «2 почки — 1 зажим» показала, что через 3 и 6 недель после наложения зажима на почечную артерию эта активность снижена [15]. У пациентов с вазоренальной гипертензией повышенная симпатическая активность, определяемая методами нейрографии

в мышечном нерве и спилловера норадреналина во всём теле, была отмечена только в некоторых исследованиях [16].

Таким образом, хотя усиление симпатической активности при пережатии почечной артерии и показано в большом количестве наблюдений, единой точки зрения на патогенетическую роль этого усиления в возникновении и поддержании вазоренальной гипертензии в модели «две почки — один зажим» не существует. Нет представления о том, все ли симпатические нейроны возбуждаются при ишемии почки или могут наблюдаться разнонаправленные изменения активности этих нейронов. Не установлено, как коррелирует деятельность нервных клеток симпатической нервной системы, иннервирующих разные функциональные элементы сердечно-сосудистой системы, с уровнем АД в динамике развития вазоренальной артериальной гипертензии.

Цель настоящей работы — исследовать динамику симпатической нервной активности к сердцу и сосудам при развитии вазоренальной гипертензии в модели «2 почки — 1 зажим».

Материалы и методы

Общие положения и протокол экспериментов

Опыты выполнены на 42 крысах-самцах линии Wistar массой 200–240 г. Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде. Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом Центра; было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010).

Животные были разбиты на 2 группы — опытную (32 крысы с развившейся артериальной гипертензией, которую создали в модели «2 почки — 1 зажим»), и контрольную, в которую входили 10 животных. Перед операцией по клипированию почечной артерии крысам в условиях бодрствования неинвазивным способом измерялись систолическое АД, межсистолический интервал и проводилась запись мгновенных значений межсистолического интервала. По этой записи оценивалась изменчивость сердечного ритма в частотной области методом быстрого преобразования Фурье. Затем проводилась операция по моделированию вазоренальной гипертензии, которая заключалась в пережатии почечной артерии. Через 2, 4, 6 и 8 недель после клипирования почечной артерии из опытной группы забиралось по 8 животных. У этих крыс в условиях бодрствования снова измеряли систолическое АД, межсистолический интервал и проводили запись мгновенных значений межсистолического интер-

вала, а также затем в условиях наркоза измеряли электрическую активность симпатического нерва. В контрольной группе измерения систолического АД, межсистолического интервала и запись мгновенных значений межсистолического интервала проводили также через 2, 4, 6 и 8 недель в условиях бодрствования, но электрическую активность симпатического нерва в условиях наркоза измеряли только через 8 недель.

Создание модели гипертензии

Для создания модели вазоренальной гипертензии жесткий танталовый зажим просветом 0,3 мм (Kent Scientific Corporation) устанавливали на левую почечную артерию крысы под комбинированным наркозом (ингаляция эфира и раствор оксибутирата натрия внутривенно в дозе 1–1,5 г/кг). Затем рана зашивалась. Контрольную группу (10 крыс) составляли животные, которым под наркозом проводились те же хирургические вмешательства, что и крысам опытной группы, но зажим на почечную артерию не накладывался.

Опыты в условиях бодрствования

Все время эксперимента крысы содержались в условиях свободного доступа к воде и пище при соотношении день/ночь, равном 12/12 часов. Контроль за развитием вазоренальной гипертензии проводился каждые 2 недели в течение 8 недель после наложения зажима путем неинвазивного измерения систолического АД и межсистолического интервала на хвосте у бодрствующих крыс прибором ADInstruments Pty Ltd, включающим манжетку для пережатия хвоста и датчик пульса MLT125R. Для оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности проводился спектральный анализ изменчивости сердечного ритма. Для проведения анализа отбирались записи пульсаций продолжительностью 60 секунд. С помощью компьютерной программы Chart 4.1.2 (ADInstruments) проводился спектральный анализ изменчивости сердечного ритма. С помощью математических методов, принятых Североамериканским Обществом Электростимуляции и Электрофизиологии [17, 18], проводились расчеты в $\text{мс}^2/\text{Гц}$ низкочастотной части спектра (НЧ: 0,15–0,80 Гц), используемой как маркер активности симпатической активности к сердцу, и высокочастотной части спектра (ВЧ: 0,8–2,5 Гц), характеризующей вагусную (парасимпатическую) активность к сердцу. По соотношению НЧ/ВЧ делался вывод о симпато-вагусном балансе в регуляции работы сердца.

Опыты под наркозом

Перед проведением эксперимента под вводимым эфирным наркозом в левую бедренную вену вставляли катетер и вводили 1% раствор хлоралозы (40–50 мг/кг). В течение опыта через каждые 30 минут дополнительно вводили хлоралозу (Aldrich) в дозе 10 мг/кг. Для проведения искусственной вентиляции легких накладывали трахеостому и вводили раствор бромистого гипекурония (Ардуан, 1 мг/час) в правую бедренную вену. Вентиляцию животного осуществляли аппаратом ТОРО (Kent Scientific Corp) комнатным воздухом с частотой 50–60 вдохов в минуту. Давление воздуха на входе непрерывно мониторировали. АД регистрировали в левой бедренной артерии датчиком Siemens-Elema (модель 746). Среднее АД получали, проинтегрировав сигнал АД в режиме on-line с постоянной времени 3 секунды. Животное фиксировали на подогреваемой поверхности с термостабилизатором, ректальная температура поддерживалась автоматически в пределах 37–38°C. Левый шейный симпатический ствол выделяли с вентральной поверхности под микроскопом МБС-2 (усиление 25) и перерезали у верхнего шейного симпатического ганглия. Регистрацию электрической активности осуществляли биполярными платиновыми электродами усилителем биопотенциалов с полосой пропускания 10–2000 Гц. Сигнал с выхода усилителя выпрямляли и интегрировали с постоянной времени 0,1 секунды в режиме on-line. Полученную интегрированную активность

оценивали в мкВ×с. Тоническую электрическую нервную активность (после усилителя и интегрированную), пульсовое и среднее АД записывали на персональном компьютере (Pentium-S) после аналого-цифрового преобразования с частотой квантования 100 Гц на протяжении 300 секунд. При калибровке сигнала за нулевое значение интегрированной активности принимали то значение, которое устанавливалось в конце опыта через 15–20 минут после остановки сердца у животного. В каждом эксперименте регистрировалось не менее 4–5 записей. В каждой записи вычисляли средние (за 300 секунд) значения интегрированной активности, среднего АД и межсистолического интервала. Полученные значения усредняли для всех записей в эксперименте.

Статистическая обработка

Результаты измерений обрабатывались программой STATISTICA 6.0 и представлены в виде «среднее ± ошибка средней». Сравнение средних проводили по t-критерию Стьюдента.

Результаты

У бодрствующих нормотензивных крыс линии Wistar перед наложением зажима на почечную артерию систолическое АД составляло 128 ± 1 мм рт. ст., межсистолический интервал — 152 ± 2 мс, НЧ — 29,4 ± 2,7 мс²/Гц, где НЧ — низкочастотный компонент variability сердечного ритма, ВЧ — 95,8 ± 3,1 мс²/Гц, где ВЧ — высокочастот-

Таблица 1

ДИНАМИКА СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, МЕЖСИСТОЛИЧЕСКОГО ИНТЕРВАЛА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПОСЛЕ НАЛОЖЕНИЯ ЗАЖИМА НА ЛЕВУЮ ПОЧЕЧНУЮ АРТЕРИЮ (M ± m) У БОДРСТВУЮЩИХ КРЫС (НЕИНВАЗИВНЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ НА ХВОСТОВОЙ АРТЕРИИ)

Показатели	Недели			
	2	4	6	8
Опытная группа				
АД, мм рт. ст.	162,0 ± 6,9**	156,4 ± 6,9*	152,4 ± 8,9*	153,1 ± 7,5*
МСИ, мс	151,5 ± 4,7	161,0 ± 2,5	152,6 ± 4,0	152,4 ± 2,1
НЧ, мс ² /Гц	30,0 ± 5,6*	22,0 ± 2,6	36,0 ± 5,0	43,9 ± 6,7*
ВЧ, мс ² /Гц	99,1 ± 9,1	100,0 ± 3,4	106,1 ± 9,2*	108,6 ± 9,0*
НЧ/ВЧ	0,31 ± 0,05*	0,23 ± 0,03	0,30 ± 0,04	0,43 ± 0,05 **
Контрольная группа				
АД, мм рт. ст.	127,2 ± 2,6	126,4 ± 3,2	123,3 ± 2,5	129,5 ± 2,4
МСИ, мс	145,7 ± 3,0	152,0 ± 3,6	165,4 ± 4,2	166,2 ± 3,4
НЧ, мс ² /Гц	14,3 ± 1,6	28,6 ± 5,3	36,6 ± 5,9	28,6 ± 3,3
ВЧ, мс ² /Гц	82,6 ± 5,9	118,9 ± 10,4	144,1 ± 9,2	135,5 ± 6,3
НЧ/ВЧ	0,17 ± 0,01	0,23 ± 0,03	0,25 ± 0,03	0,21 ± 0,02

Примечание: АД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистолический интервал; НЧ — низкочастотный компонент variability сердечного ритма, ВЧ — высокочастотный компонент variability сердечного ритма; НЧ/ВЧ — симпато-вагусный баланс; ** — p < 0,01; * — p < 0,05 — значимость различий по сравнению с контрольной группой.

**ДИНАМИКА СРЕДНЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ,
МЕЖСИСТОЛИЧЕСКОГО ИНТЕРВАЛА И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИМПАТИЧЕСКОГО НЕРВА
ПОСЛЕ НАЛОЖЕНИЯ ЗАЖИМА НА ЛЕВУЮ ПОЧЕЧНУЮ АРТЕРИЮ ($M \pm m$)
У НАРКОТИЗИРОВАННЫХ КРЫС (ИНВАЗИВНЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ)**

Показатели	Недели после клипирования			
	2	4	6	8
АДср, мм рт. ст.	124 ± 5**	129 ± 6**	130 ± 7**	134 ± 5**
МСИ, мс	141 ± 2	149 ± 4*	142 ± 2**	136 ± 2**
ЭАСН, мкВ×с	163,6 ± 17,1**	119,1 ± 11,6	151,1 ± 27,5**	157,5 ± 29,7**

Примечание: АДср — среднее артериальное давление; МСИ — межсистолический интервал; ЭАСН — электрическая активность симпатического нерва; ** — $p < 0,01$; * — $p < 0,05$ — значимость различий по сравнению с контрольной группой.

ный компонент variability сердечного ритма, НЧ/ВЧ — $0,30 \pm 0,02$. У крыс контрольной группы исходное систолическое АД составляло 131 ± 1 мм рт. ст., межсистолический интервал $145,0 \pm 3$ мс, НЧ — $20,8 \pm 2,6$ мс²/Гц, ВЧ — $84,4 \pm 5,4$ мс²/Гц, НЧ/ВЧ — $0,23 \pm 0,02$. Через 2 недели после клипирования почечной артерии АД у крыс опытной группы выросло и оставалось на повышенном уровне в течение всего времени наблюдения (табл. 1). Одновременно увеличились низкочастотный компонент variability сердечного ритма и симпто-вагусный баланс (табл. 1).

У наркотизированных крыс, находящихся в группе контроля, среднее АД составляло 95 ± 3 мм рт. ст., межсистолический интервал — 160 ± 4 мс, интегрированная электрическая активность симпатического нерва — $93,4 \pm 7,8$ мкВ×с. Уже через 2 недели после наложения зажима на почечную артерию у опытных крыс ($n = 8$) и среднее АД, и частота сокращений сердца, и электрическая активность симпатического нерва увеличивались. При этом динамика электрической активности симпатического нерва отличалась от динамики среднего АД (табл. 2). Через 4 недели после клипирования почечной артерии электрическая активность снижалась, оставаясь выше контрольного уровня. Через 8 недель гипертензии симпатическая нервная активность повышалась до уровня, близкого к максимальному (табл. 2).

Сопоставление низкочастотного компонента variability сердечного ритма и электрической активности симпатического нерва выявило одну закономерность. Как следует из таблиц 1 и 2, через 4 недели после клипирования почечной артерии показатели активности симпатической нервной системы оказались ниже, чем через 2, 6, 8 недель после пережатия артерии. При этом уровень АД как в хроническом, так и в остром экспериментах оставался выше исходных значений.

Обсуждение

В настоящее время сам факт усиления активности симпатической нервной системы при вазоренальной гипертензии показан в большинстве исследований. У животных с реноваскулярной гипертензией увеличена концентрация норадреналина в плазме крови [19, 20] и усилена электрическая активность симпатических нервов [21]. Установлено, что артериальная гипертензия и у спонтанно-гипертензивных крыс, и у крыс, находящихся на высокосолевого диете, и у животных с повреждением или ишемизацией почки во многом определяется этим механизмом. Показана важная роль усиления активности симпатической нервной системы и в генезе гипертонической болезни [22]. Доказательством этого утверждения является установленный факт, что перерезка почечных нервов сдвигает время развития гипертензии у спонтанно гипертензивных крыс и у крыс с повреждением почек [23, 24]. Метод катетерной радиочастотной абляции почечных нервов используется при лечении резистентных к медикаментозной терапии больных артериальной гипертензией [25–27].

Хотя сам факт усиления активности симпатической нервной системы при вазоренальной гипертензии и не вызывает сомнения, остается неопределенным, во всех ли сегментах спинного мозга активность преганглионарных нейронов усилена, и как изменение электрической активности симпатических нервов коррелирует с повышением АД после клипирования почечной артерии.

Как показали наши наблюдения, после пережатия почечной артерии повышение АД сопровождается изменением электрической активности в шейном симпатическом нерве и усилением симпатических влияний к сердцу, что позволяет говорить об относительно унифицированном усилении активности преганглионарных нейронов

спинного мозга при развитии вазоренальной гипертензии. При этом как в экспериментах с анализом вариабельности сердечного ритма, так и в острых экспериментах с регистрацией биоэлектрической симпатической активности выявилось угнетение регистрируемых показателей через 4 недели после клипирования почечной артерии. Для объяснения этого феномена может быть предложено следующее допущение.

В генезе вазоренальной гипертензии определенную роль играет увеличение концентрации ангиотензина II, которое наблюдается непосредственно после клипирования почечной артерии [20]. Известно [9], что медленное увеличение концентрации ангиотензина II в крови усиливает активность симпатической нервной системы и электрическую активность симпатических нервов. Однако, как показали исследования Yoshimoto и соавторов (2010), в некоторых симпатических нейронах (при одновременной артериальной гипертензии) может наблюдаться угнетение биоэлектрической активности [28]. Не исключено, что торможение симпатических нейронов в верхних сегментах спинного мозга (зона иннервации сердца и формирования шейных симпатических нервов) через 4 недели после пережатия почечной артерии и обусловлено повышенной концентрацией ангиотензина II.

Таким образом, механизм артериальной гипертензии, возникающей после клипирования почечной артерии, имеет достаточно сложный характер, однако в конечном счете основное значение, по-видимому, имеет усиление активности вазомоторных нейронов спинного мозга.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of renovascular hypertension. *Hypertension*. 1991;17(5):707–19.
- Navar LG, Zou L, Von Thun A, Tarng Wang C, Imig JD, Mitchell KD. Unraveling the mystery of Goldblatt hypertension. *News Physiol Sci*. 1998; 13:170–6.
- Machado BH, Brody MJ. Contribution of neurogenic mechanisms to control of intrinsic heart rate. *Am J Physiol*. 1989;256(1 Pt 2):231–35.
- Wyss JM, Oparil S, Stripairojthikoon W. Neuronal control of the kidney: contribution to hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 1992;70(5):759–70.
- Bergamaschi C, Campos RR, Schor N, Lopes OU. Role of the rostral ventrolateral medulla in maintenance of blood pressure in rats with Goldblatt hypertension. *Hypertension*. 1995;26 (6, suppl. 2):1117–20.
- Buranakarl C, Benjanirut C, Pondeenana S, Bovee KC. Norepinephrine kinetics in dogs with experimentally induced renal vascular hypertension. *Am J Vet Res*. 2000;61(12):1534–41.
- Grisk O, Rettig R. Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004;61(2):238–46.
- Burke SL, Evans RG, Moretti JL, Head GA. Levels of renal and extrarenal sympathetic drive in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*. 2008;51(4):878–83.
- Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension*. 2012;59 (3):614–20.
- Цырлин В. А. Долговременная регуляция артериального давления: факты и гипотезы. *Успехи физиол. наук*. 2013;44(2):14–29. [Tsyrlin VA. The long-time regulation of arterial pressure: facts and hypothesis. *The Success of Physiol. Science*. 2013;44(2):14–29. In Russian].
- DiBona GF. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *Hypertension*. 2000;36(6):1083–8.
- Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension. *Kidney Int*. 1986;30(3):437–52.
- Wyss JM, Donovan MK. A direct projection from the kidney to the brainstem. *Brain Res*. 1984;298(1):130–4.
- Oparil S, Stripairojthikoon W, Wyss JM. The renal afferent nerves in the pathogenesis of hypertension. *Can J Physiol Pharm*. 1987;65(8):1548–58.
- Head GA, Burke SL. Renal and cardiac sympathetic baroreflexes in hypertensive rabbits. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28(12):972–5.
- Gao SA, Johansson M, Rundqvist B, Lambert G, Jensen G, Friberg P. Reduced spontaneous baroreceptor sensitivity in patients with renovascular hypertension. *J Hypertens*. 2002;20 (1):1111–6.
- Kuwahara M, Yayou K, Ishii K, Hashimoto S, Tsubone H, Sugano S. Power spectral analysis of heart rate variability as a new method for assessing autonomic activity in the rat. *J Electrocardiol*. 1994;27(4):333–7.
- American Heart Association. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043–65.
- Dargie HJ, Franklin SS, Reid JL. Plasma noradrenaline concentrations in experimental renovascular hypertension in the rat. *Clin Sci Mol Med*. 1977;52(5):477–82.
- Robertson JI, Morton JJ, Tillman DM et al. The pathophysiology of renovascular hypertension. *J Hypertens*. 1986;4 (4): S95–103.
- Tsyrlin VA, Galagudza MM, Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS, Shcherbin YI. Arterial baroreceptor reflex counteracts long-term blood pressure increase in the rat model of renovascular hypertension. *PLoS One*. 2013;8(6): e64788.
- Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: ООО «Медицинское издательство»; 2008. 312 с. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and arterial hypertension. St Petersburg: Ltd. Medical publishing house; 2008. 312 p. In Russian].
- Kline RL, Kelton PM, Mercer PF. Effect of renal denervation on the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 1978;56(5):818–22.
- Kline RL, Denton KM, Anderson WP. Effect of renal denervation on the development of cellophane-wrap hypertension in rabbits. *Clin Exp Hypertens*. 1986;8(8):1327–42.

25. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275–81.

26. Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The simplicity HTN-2 trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903–9.

27. Шляхто Е. В. (ред.) Резистентная артериальная гипертензия. СПб.; 2012. 117 с. [Shlyakhto EV (ed). The resistant arterial hypertension. St Petersburg; 2012. 117 p. In Russian].

28. Yoshimoto M, Milki K, Fink GD, King A, Osborn JW. Chronic angiotensin II infusion causes differential responses in regional sympathetic nerve activity in rats. *Hypertension*. 2010;55(3):644–51.

Информация об авторах

Кузьменко Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Щербин Юрий Иванович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.