

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, С.В.Чуб, Л.Н.Ландарь, 2005  
УДК 616.12-008.331.1-02:616.613

*О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, С.В.Чуб, Л.Н.Ландарь*

## ПОЧЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

*O.V.Kuzmin, M.O.Pugaeva, S.V.Chub, L.N.Landar*

## RENAL MECHANISMS OF ESSENTIAL HYPERTENSION

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, почка, прессорный натрийурез, нарушение обработки натрия.

**Key words:** essential hypertension, kidney, pressure natriuresis, disturbances of sodium handling.

Прямое участие почек в формировании гипертензивного синдрома у больных с эссенциальной (первичной) гипертензией длительное время подвергалось сомнению, хотя еще в начале прошлого века Е.Н.Starling предложил концепцию циркуляторного гомеостаза, которая основывалась на тесной связи регуляции объема внеклеточной жидкости и артериального давления (АД) крови [1]. Еще до начала 80-х годов полагали, что артериальная гипертензия у таких больных является следствием повышения общего сопротивления периферических сосудов и/или увеличения сердечного выброса, в то время как почки с помощью нейрогуморальных и других почечных механизмов просто адаптируются к новым гемодинамическим условиям. Пересмотр роли почек в патогенезе эссенциальной гипертензии связан прежде всего с работами А.С.Guyton, который впервые высказал мысль о том, что известный феномен прессорного натрийуреза является физиологическим защитным механизмом, осуществляющим долгосрочную регуляцию системного АД на уровне, необходимом для поддержания нормального баланса натрия в организме. По этим представлениям включение почек в патогенез эссенциальной гипертензии происходит вторично в ответ на воздействие различных факторов, которые вызывают увеличение реабсорбции натрия и подавление прессорного натрийуреза, приводящее к сдвигу функциональной кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону повышенного АД. Благодаря этому в системной гемодинамике устанавливается новый, более высокий уровень АД, который обеспечивает восстановление физиологической способности почек адекватно регулировать баланс натрия и объем внеклеточной жидкости [2, 3].

Нарастающее нарушение прессорного натрийуреза, ведущее к неспособности почек сохранять

баланс натрия у больных с эссенциальной гипертензией без соответствующего повышения АД, можно рассматривать как их главный функциональный дефект, который характерен для всех форм этого заболевания.

### Прессорный натрийурез

Прессорный натрийурез является центральным звеном почечного механизма долгосрочной регуляции АД, участвующего в поддержании сердечно-сосудистого и водно-солевого гомеостаза организма. У нормотензивных лиц он развивается как мера противодействия почек острым прессорным колебаниям АД и проявляется в быстро нарастающем угнетении реабсорбции и увеличении выделения натрия с мочой, которое способствует снижению объема внеклеточной жидкости и нормализации повышенного АД (рисунок). Благодаря механизму ауторегуляции объем клубочковой фильтрации, общий почечный кровоток, гидростатическое и онкотическое давление крови в почечных постгломерулярных артериолах и околоканальцевых капиллярах коркового слоя при этом практически не изменяются. Одновременно в почках отмечается характерное для прессорного натрийуреза повышение гидростатического давления интерстициальной жидкости, особенно выраженное в ткани мозгового вещества. Предполагается, что этот эффект является следствием связанной с NO дилатации прямых нисходящих сосудов и увеличения в них гидростатического давления, которое наиболее выражено при значениях АД, превышающих возможности ауторегуляции медуллярного кровотока [4, 5].

Развитие прессорного натрийуреза не зависит от изменения функциональной активности симпатической (СНС) и циркулирующей ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем. Основная его

причина – быстро наступающее подавление изомотической реабсорбции натрия в проксимальных канальцах (ПК), наиболее характерное для юкстамедуллярных нефронов, располагающихся на границе коры и мозгового вещества [4]. Механизм этого функционального сдвига недостаточно ясен. Ряд данных указывает на то, что ведущее значение в нем имеет повышение почечного интерстициального гидростатического давления, оказывающее прямое или косвенное ингибирующее влияние на транспорт натрия в этих сегментах нефрона. В результате происходит быстрое и обратимое перемещение белков, выполняющих функцию  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -ионообменника 3-го типа и  $\text{Na}^+/\text{P}_i$ -котранспортера 2-го типа, из мембран щеточной каемки в субапикальные эндосомы с одновременным снижением активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы, локализованной в базолатеральных мембранах канальцевых клеток [6, 7]. В формировании этого канальцевого эффекта непосредственно участвует цГМФ, специфически активирующий протеинкиназу G и связанный с ней сигнальный внутриклеточный путь [8]. Не исключено, что повышение гидростатического давления интерстициальной жидкости во время прессиорного натрийуреза тормозит реабсорбцию натрия в ПК также благодаря увеличению проницаемости их межклеточных контактов, однако прямые доказательства этого отсутствуют.

Сейчас становится очевидным, что в механизм угнетения транспорта натрия в ПК при повышении в почках перфузионного давления вовлекаются также некоторые биологически активные веще-

ства, действующие ауто- и паракринным способом.

Прежде всего это касается эффекторных пептидов почечной РАС, которая включает не только клетки ЮГА, продуцирующие ренин, но и различные звенья тканевой гуморальной системы, осуществляющие локальный синтез ангиотензина II в интерстициальной жидкости, клетках ПК, подоцитах, мезангиальных клетках клубочков и других структурах почечной ткани. Важной ее функциональной частью является тканевая канальцевая РАС, основные компоненты которой сосредоточены в эпителии ПК, где плотность  $\text{AT}_1$ -ангиотензиновых рецепторов, опосредующих стимулирующее влияние ангиотензина II на транспорт натрия в нефроне, в 4-5 раз превышает их количество в клетках толстого восходящего колена петель Генле (ТВКПГ) и собирательных трубках (СТ) коры и мозгового вещества [9]. Подавление ее активности при повышении почечного интерстициального гидростатического давления рассматривается сейчас в качестве одной из причин, вызывающих прессиорный натрийурез.

В формировании прессиорного натрийуреза участвуют и почечные простагландины (ПГ), являющиеся основной разновидностью простаноидов. В эту группу веществ входят также 20-НЕТЕ (20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота) и другие жирные кислоты, образующиеся при окислении арахидоновой кислоты. Быстрое увеличение АД сопровождается существенными сдвигами в биосинтезе этих биологически активных соединений. В мозговом веществе возрастает продукция ин-

терстициальными клетками  $\text{PGE}_2$ , который совместно с NO, генерируемым эндотелием прямых нисходящих сосудов, непосредственно участвует в механизме их дилатации и повышения в почках интерстициального давления [10]. Одновременно в клетках ПК увеличивается зависимое от цитохрома P 450 4A образование 20-НЕТЕ, являющееся одним из сигнальных путей клеточного механизма, обеспечивающего быструю транслокацию  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -ионообменника 3-го

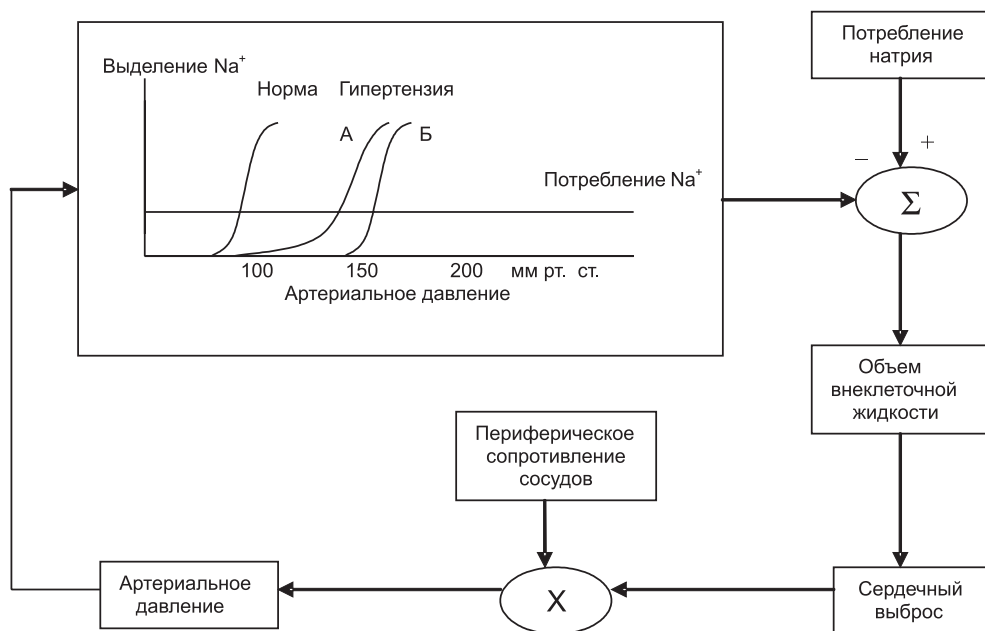


Рисунок. Почечный механизм долгосрочной регуляции артериального давления крови и объема внеклеточной жидкости [3]. А – солечувствительная гипертония, Б – солерезистентная гипертония.

типа из мембран щеточной каемки в субапикальные клеточные эндосомы [11] и снижение активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы базолатеральных мембран канальцевых клеток [12].

Прессорный натрийурез сопровождается также активацией почечной биорегуляторной системы L-аргинин-NO, генерирующей оксид азота в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, клубочках, клетках почечных канальцев и других клеточных структурах. Благодаря этому NO, образующийся в почках при прессорных сдвигах АД, не только участвует в дилатации микроциркуляторного русла мозгового слоя, определяющей прирост почечного интерстициального давления, но и выполняет функцию модулятора, ослабляющего в клетках ПК стимулирующее действие ангиотензина II и других биологически активных веществ на активность  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -ионообменника,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы и транспорт натрия в этих сегментах нефрона [13].

У нормотензивных лиц прессорный натрийурез характеризуется кривой перфузионное давление/натрийурез, которая отражает физиологическую способность почек быстро и эффективно снижать повышенное АД при его прессорных колебаниях (рисунок). Дисбаланс нейрогуморальных систем, генетические факторы и другие причины, вызывающие увеличение реабсорбции натрия в почках больных с эссенциальной гипертензией в период стабилизации артериальной гипертензии, снижают эффективность работы этого почечного механизма, сдвигая кривую перфузионное давление/натрийурез в сторону повышенного АД для восстановления прессорного натрийуреза и поддержания нормального баланса натрия в организме.

#### **Почечные дефекты обработки натрия при эссенциальной гипертензии**

Первоначально у больных с эссенциальной гипертензией почки, выполняющие функцию «баростата» сердечно-сосудистой системы, непосредственно участвуют в адаптации системной гемодинамики к периодическим прессорным колебаниям АД. Впоследствии под влиянием нарастающего нейрогуморального дисбаланса и других неблагоприятных факторов, стимулирующих реабсорбцию натрия в почках, происходит сдвиг прессорного натрийуреза с переходом АД на новый, более высокий уровень. Однако дефекты почечной обработки натрия, возникающие у больных в период стабилизации повышенного АД в различных отделах нефрона, практически не улавливаются в клинических условиях, хотя достаточно четко выявляются в модельных экспериментах на начальных этапах развития артериальной гипертензии. Одним из ос-

новных факторов, определяющих функциональные особенности формирования этих дефектов, является чувствительность к поваренной соли, которая оказывает заметное влияние как на нейрогуморальный статус больных, так и на механизм нарушения реабсорбции натрия в почечных канальцах.

Больные с солерезистентной гипертензией, составляющие 30-35% всей популяции больных эссенциальной гипертензией, имеют ряд клинических и функциональных признаков, которые существенно отличают их от пациентов с солечувствительной формой заболевания. Наиболее характерными из них считаются отсутствие или слабая реакция АД в ответ на избыточное потребление натрия и повышенное содержание в крови ренина, отражающее гиперактивность почечной PАС и РААС. Одним из ее экспериментальных аналогов являются спонтанно гипертензивные крысы (SHR), у которых артериальная гипертензия развивается без солевой нагрузки или дополнительного лекарственного воздействия. Для анализа нарушений почечной обработки натрия в период перехода эссенциальной гипертензии к повышенному АД обычно используются молодые животные с длительностью заболевания, не превышающей 4-5 недель. Подавление прессорного натрийуреза у таких «прегипертензивных» крыс, находящихся на обычной солевой диете, осуществляется в основном благодаря увеличению реабсорбции натрия в проксимальных сегментах нефрона [14, 15]. Этот неблагоприятный функциональный сдвиг обусловлен избыточной активацией  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -ионообменника 3-го типа, локализованного в мембранах щеточной каемки, и повышением активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы, обеспечивающей перенос ионов через базолатеральные мембраны канальцевых клеток. Стимуляция переноса натрия в клетках ПК осуществляется без изменения экспрессии мРНК этих транспортных белков, что прямо указывает на посттранскрипционный механизм их активации, связанный прежде всего с нарушением регуляции этого процесса [15-17].

Ведущую роль в этом механизме играет нейрогуморальная дисрегуляция обработки натрия в ПК. Главной ее причиной является избыточное повышение активности тканевой канальцевой PАС, которая проявляется в локальном увеличении продукции ангиотензина II, гиперэкспрессии  $\text{AT}_1$ -ангиотензиновых рецепторов в апикальных и базолатеральных мембранах канальцевых клеток и повышении их чувствительности к этому эффекторному пептиду [18, 19]. Существенный вклад в нарушение обработки натрия в этих сегментах нефрона вносит и гиперактивность симпатических почечных нервов,

ведущая к избыточному возбуждению постсинаптических  $\pm_{1B}$ -адренорецепторов базолатеральных клеточных мембран и стимуляции активности  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФ-азы [20, 21]. Благодаря этому подавление активности почечной РАС ингибиторами АПФ почти полностью, а денервация почек частично предотвращают повышение АД у крыс с SHR-моделью артериальной гипертонии.

Около 50% всех больных с эссенциальной гипертонией являются солечувствительными и реагируют значительным увеличением АД на избыточное потребление натрия. Эта форма заболевания отличается более тяжелым течением с повышенным риском развития гипертонической нефропатии и сердечно-сосудистых осложнений. Причины появления солечувствительности не совсем ясны, но очевидно, что одна из них – сниженная активность почечной РАС, которая сопровождается нарушением функционирования физиологического механизма адаптации почек к изменяющейся солевой нагрузке. Все основные признаки такой артериальной гипертонии выявляются у Dahl-солевых крыс, у которых развитие заболевания напоминает аналогичный процесс у людей негроидной расы и характеризуется быстрым началом, солечувствительностью и низкой активностью ренина в плазме крови. В отличие от крыс с SHR-моделью артериальной гипертонии подавление прессорного натрийуреза у гипорениновых Dahl-солевых крыс, потребляющих избыточное количество натрия, обусловлено увеличением реабсорбции этого иона прежде всего в дистальных сегментах нефрона, располагающихся в мозговом веществе почечной ткани. Одним из них является медуллярная часть ТВКПГ, в которой наблюдается гиперэкспрессия белка, выполняющего функцию  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $2Cl^-$ -переносчика, осуществляющего транспорт натрия и других ионов через апикальные мембраны канальцевых клеток [22, 23]. Другой сегмент нефрона – СТ внутреннего мозгового слоя, где нарушение реабсорбции натрия определяется главным образом увеличением экспрессии и повышением проводимости  $Na^+$ -каналов апикальных клеточных мембран [24].

Формирование этих дефектов обработки натрия при солечувствительной гипертонии является результатом взаимодействия в почках неблагоприятных нейрогуморальных, метаболических и, возможно, генетических факторов.

*Дисфункция почечной эндотелиновой системы.* Почечная эндотелиновая система состоит из функционально связанных между собой сосудистой и тканевой эндотелиновых систем, осуществляющих генерацию эндотелина-1 в микроциркуляторном

русле почек, клубочках, клетках почечных канальцев и других почечных структурах. Наиболее интенсивно этот процесс происходит в ТВКПГ мозгового вещества и, особенно, в СТ внутреннего мозгового слоя, где выявляется наиболее высокая концентрация и плотность мест связывания этого пептида. Аналогичным образом в клетках нефрона распределяются и ET-эндотелиновые рецепторы, среди которых преобладают рецепторы  $ET_B$ -подтипа, сопряженные с клеточной системой L-аргинин-NO и опосредующие ингибирующее действие эндотелина-1 на транспорт натрия в ТВКПГ и СТ, локализованных в ткани мозгового интерстиция [25, 26]. Благодаря этому физиологический уровень активности эндотелиновой системы почечных канальцев участвует в поддержании нормального баланса натрия, препятствуя его избыточной задержке в организме.

Подавление активности РАС и снижение содержания ренина в плазме крови при солечувствительной гипертонии сопровождается нарастающей активацией тканевых эндотелиновых систем сердца, периферических сосудов и сосудистого русла почек. Предполагается, что этот нейрогуморальный сдвиг, проявляющийся в локальном увеличении продукции эндотелина-1 и экспрессии  $ET_A$ -эндотелиновых рецепторов в миокарде и гладкой мускулатуре периферических сосудов, имеет компенсаторную природу и направлен на поддержание повышенного АД. Одновременно с увеличением активности сосудистой эндотелиновой системы, подтвержденной в клинических исследованиях [27], в почках постепенно развивается функциональная декомпенсация эндотелиновой системы почечных канальцев. Это касается прежде всего СТ внутреннего мозгового слоя, в клетках которых снижается продукция эндотелина-1 и падает уровень физиологической активности  $ET_B$ -эндотелиновых рецепторов, способствующий увеличению реабсорбции натрия, подавлению прессорного натрийуреза и повышению АД [28]. Одним из звеньев дисфункции канальцевой эндотелиновой системы при солечувствительной гипертонии может быть также возникающий в СТ дисбаланс  $ET_A$  и  $ET_B$ -эндотелиновых рецепторов, который связан не только с подавлением активности рецепторов  $ET_B$ -подтипа, но и с экспрессией  $ET_A$ -эндотелиновых рецепторов, опосредующих стимулирующее действие эндотелина-1 на транспорт натрия в нефроне [29].

*Дефект продукции 20-НЕТЕ.* 20-гидроксиэкозатетраеновая кислота (20 НЕТЕ) является главным метаболитом арахидоновой кислоты, который образуется в гладкой мускулатуре почечных со-



судов и эпителиальных клетках канальцев с участием изофермента цитохрома P 450 4A. Ее высокая биологическая активность определяется выраженными вазоконстрикторными свойствами и способностью тормозить транспорт натрия в клетках ПК, ТВКПГ и, возможно, других сегментов нефрона. У крыс с SHR-моделью солерезистентной гипертензии в гладкомышечных клетках почечных сосудов наблюдается гиперэкспрессия цитохрома P 450 4A с избыточным образованием 20-НЕТЕ, которая непосредственно вовлекается в механизм нарушения гемодинамики почек при этой форме заболевания [30]. В то же время многочисленные данные свидетельствуют о том, что развитие солечувствительной гипертензии у Dahl-солевых крыс сопровождается избирательным угнетением образования этого биологически активного соединения в наружном мозговом слое почечной ткани. В этой зоне почек, так же как и в клетках медуллярной части ТВКПГ, выявляется низкий уровень мРНК цитохрома P 450 4A и сниженная продукция 20-НЕТЕ, которой соответствует резко повышенная экспрессия  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -переносчика, транспортирующего эти ионы через апикальные мембраны канальцевых клеток [23, 31].

*Оксидативный стресс.* В почке процесс свободнорадикального окисления с образованием  $\text{O}_2^-$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$  наиболее интенсивно происходит в наружном мозговом веществе, где обнаружена максимальная активность НАДФ-оксидазы и митохондриальных ферментов, продуцирующих эти соединения. Уровень  $\text{O}_2^-$  в интерстиции мозгового слоя примерно в 2 раза превышает содержание супероксидных радикалов в коре и оказывает прямое влияние на величину медуллярного кровотока, препятствуя сосудорасширяющему действию NO, генерируемому эндотелием прямых нисходящих сосудов [32]. У Dahl-солевых крыс в этой зоне почечной ткани одновременно с повышением АД наблюдается избыточная продукция  $\text{O}_2^-$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$ , которая приводит к развитию локального оксидативного стресса, оказывающего негативное влияние на процесс реабсорбции натрия в дистальных сегментах нефрона [33]. Наиболее существенное значение при этом имеет, по-видимому, снижение величины медуллярного кровотока, которое в экспериментальных условиях неизменно сопровождается повышением АД и формированием гипертензивного синдрома [34, 35]. Кроме того, супероксидный анион способен прямо стимулировать процесс реабсорбции хлорида натрия в медуллярной части ТВКПГ [36]. О важной роли локального оксидативного стресса в формировании артериальной гипертензии говорят также дан-

ные о том, что длительное совместное введение в медуллярный интерстиций антиоксиданта темпола, повышающего активность супероксиддисмутазы и каталазы, метаболизирующей  $\text{H}_2\text{O}_2$ , препятствует развитию у крыс гипертензивного состояния [35].

*Генетическая предрасположенность.* Выяснению этого вопроса посвящены многочисленные исследования, в которых оценивалась связь некоторых показателей транспорта натрия в форменных элементах крови и клетках почечных канальцев у больных солечувствительной гипертензией с полиморфизмом единичных нуклеотидов в генах белка  $\alpha$ -аддуцина, ангиотензиногена, ангиотензин I-превращающего фермента,  $\text{AT}_1$ -ангиотензиновых рецепторов, синтазы альдостерона,  $11\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, метаболизирующей глюкокортикоиды, и некоторых других ферментов. Анализ этих работ показывает, что наиболее вероятным кандидатом в «почечные гипертензивные гены» является ген белка  $\alpha$ -аддуцина, входящего в качестве структурного компонента в цитоскелет мембран канальцевых и других клеток, осуществляющих направленный перенос ионов натрия. Около 10% пациентов в общей популяции больных с солечувствительной гипертензией имеют 460 Trp полиморфизм гена этого белка, отличающийся заменой в одном из нуклеотидов обычного 460 Gly аллеля на его 460 Trp вариант. У больных с этим генотипом выявляется тесная связь 460 Trp аллеля гена  $\alpha$ -аддуцина не только с солечувствительностью систолического АД, но и нарушением противотранспорта натрия и лития в мембранах эритроцитов и сниженной величиной экскретируемой фракции лития, отражающей повышенный уровень реабсорбции натрия в ПК [37, 38].

Таким образом, солечувствительная эссенциальная гипертензия характеризуется специфическими дефектами почечной обработки натрия, которые значительно отличают ее от солерезистентной формы заболевания.

### **Нарушение прессорного натрийуреза при эссенциальной гипертензии**

Подавление прессорного натрийуреза, нарушающее у больных с эссенциальной гипертензией адаптацию системной гемодинамики к прессорным колебаниям АД, имеет весьма существенные клинические последствия. Главное из них – переход нестабильной в стабильную артериальную гипертензию. Стабилизация АД на новом, более высоком уровне является результатом сдвига кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону повышенного АД, направленного на восстановление механизма прессорного натрийуреза.

Характер этого сдвига, отличающийся у пациентов с разными формами заболевания, в значительной степени зависит от особенностей нарушения у них обработки натрия в почках. При солерезистентной гипертонии, для которой характерно увеличение реабсорбции натрия преимущественно в ПК, наблюдается параллельный сдвиг кривой, конфигурация которой практически не изменяется по сравнению с нормотензивными лицами. Для солечувствительной гипертонии, при которой дефекты нарушения обработки натрия локализуются в основном в дистальных отделах нефрона, характерен «депрессивный» сдвиг кривой, начальный сегмент которой отличается медленным подъемом (рисунок).

У большинства больных со стабильной артериальной гипертонией, не имеющих выраженного склеротического, воспалительного или лекарственного повреждения почек, вновь устанавливающийся прессорный натрийурез обеспечивает сохранение основных параметров водно-солевого обмена, несмотря на повышение сопротивления прегломерулярных сосудов [39]. Обычные клиренсовые методики к этому времени уже, как правило, не выявляют значительных нарушений гемодинамики и реабсорбции натрия в почках, хотя у некоторых больных отмечается повышенный объем клубочковой фильтрации и почечного кровотока по сравнению со здоровыми лицами. Более точные сведения об обработке натрия в почках при эссенциальной гипертонии в клинических условиях были получены лишь после внедрения в практику оценки клиренса экзогенного лития, ионы которого почти полностью реабсорбируются в проксимальных сегментах нефрона теми же транспортными системами, что и ионы натрия. Большинство этих исследований подтвердило, что после стабилизации повышенного АД у пациентов, находящихся на нормальной солевой диете, уровни проксимальной реабсорбции натрия как в общей популяции, так и в отдельных группах солерезистентных и большинства солечувствительных больных практически не отличаются от нормотензивных субъектов. Однако при переводе их на диету с избыточным содержанием этого иона у больных с солечувствительной гипертонией, в отличие от лиц с нормальным АД и пациентов с солерезистентной формой заболевания, выявляется дефект проксимальной обработки натрия в виде неспособности ПК адекватно снижать его реабсорбцию для адаптации организма к длительной солевой нагрузке с одновременным отсутствием компенсаторных изменений этого процесса в дистальных отделах нефрона [40-42]. Еще более существен-

ные нарушения обработки натрия почками характерны для гипертензивных больных с ожирением, у которых наряду с гиперфильтрацией и увеличенным почечным кровотоком постоянно наблюдается повышенная реабсорбция натрия в ПК с задержкой и увеличением объема жидкости в организме [3, 43].

В связи с этим становится очевидным, что нарушение механизма прессорного натрийуреза, возникающее у больных с эссенциальной гипертонией вследствие увеличения реабсорбции натрия в почках, является одним из основных патогенетических факторов, участвующих в стабилизации и поддержании повышенного уровня АД. Вновь устанавливающийся прессорный натрийурез, как правило, обеспечивает в этих условиях сохранение основных показателей баланса натрия в организме, однако у больных с солечувствительной гипертонией и, особенно, пациентов с избыточной массой тела сохраняются дефекты почечной обработки натрия, которые способствуют дальнейшему повышению АД и более быстрому прогрессированию заболевания.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Starling EH. *The fluids of the body. Herter lectures.* Kever; Chicago, 1909
2. Guyton AC. Renal functional curve: a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension* 1987; 10 (1): 1-16
3. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41 (3): 625-633
4. Roman RJ. Pressure diuresis in volume expanded rats. *Hypertension* 1988; 12 (2): 177-178
5. Roman RJ, Cowley AW, Garsia-Estan J, Lombard JH. Pressure diuresis in volume expanded rats. Cortical and medullary hemodynamics. *Hypertension* 1988; 12 (2): 168-176
6. Zhang Y, Magyar CE, Norian JM et al. Reversible effects of acute hypertension on proximal tubule sodium transporters. *Am J Physiol* 1998; 274 (6): C1090-C1100
7. McDonough AA, Leong PK, Yang LE Mechanisms of pressure natriuresis: how blood pressure regulates renal sodium transport. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 986: 669-677
8. Jin X-H, McGrath HE, Gilder JJ et al. Renal interstitial guanosine cyclic 3, 5-monophosphate mediates pressure natriuresis via protein kinase G. *Hypertension* 2004; 43 (5): 1133-1139
9. Mujais SK, Kauffman S, Katz Al. Angiotensin II binding sites in the individual segments of rat nephron. *J Clin Invest* 1986; 77 (2): 315-318
10. Roman R, Lianos E. Influence of prostaglandins on papillary blood flow and pressure-natriuretic response. *Hypertension* 1990; 15 (1): 29-35
11. Dos Santos EA, Dahly-Vernon AJ, Hoagland KM, Roman RJ. Inhibition of the formation of EETs and 20-HETE with 1-aminobenzotriazole attenuates pressure natriuresis. *Am J Physiol* 2004; 287 (1): R58-R68
12. Nowicki S, Chen SL, Aizman O et al. 20-Hydroxyeicosatetraenoic (20 HETE) activates protein kinase C: role in regulation of rat renal Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP-ase. *J Clin Invest* 1997; 99 (8): 1224-1230
13. Granger JP, Alexander BT, Llinas M. Mechanisms of pressure natriuresis. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (2): 152-159
14. Thomas D, Harris PJ, Morgan TO. Altered

- responsiveness of proximal tubule fluid reabsorption on peritubular angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1990; 8 (3): 407-410
15. Aldred KL, Harris PJ, Eitle E. Increased proximal tubule NHE-3 and H<sup>+</sup>-ATP-ase activities in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2000; 18 (5): 623-628
  16. LaPointe MS, Sodhi C, Sahai A, Battle D. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange activity and NHE-3 expression in renal tubules from spontaneously hypertensive rat. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 157-165
  17. Hinojos CA, Doris PA. Altered subcellular distribution of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP-ase in proximal tubules in young spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 44 (1): 95-100
  18. Cheng HF, Wang JL, Vinson GP, Harris RC. Young SHR express increased type I angiotensin II receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol* 1998; 274 (1): F10-F17
  19. Burns KD, Li N. The role of angiotensin II-stimulated renal tubular transport in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5 (2): 165-171
  20. Beach RE. Renal nerve mediated proximal tubule solute reabsorption contributes to hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1992; 14 (4): 685-697
  21. DiBona GF, Kopp VC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 76-197
  22. Alvarez-Guerra M, Garay RP. Renal Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup> cotransporter NKCC2 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2002; 20 (4): 605-606
  23. Hoagland KM, Flasch AK, Dahly-Vernon AJ et al. Elevated BSC-1 and ROMC expression in Dahl salt-sensitive rat kidney. *Hypertension* 2004; 43 (4): 860-865
  24. Husted RF, Takahashi T, Stokes JB. The basis of higher Na<sup>+</sup> transport by inner medullary collecting duct cells from Dahl salt-sensitive rats: implicating the apical membrane Na<sup>+</sup> channel. *J Membr Biol* 1997; 156 (1): 9-18
  25. Plato CF, Pollock DM, Garvin JL. Endothelin inhibits thick ascending limb chloride flux via ET<sub>B</sub> receptor-mediated NO release. *Am J Physiol* 2000; 279 (2): F326-F333
  26. Gallego MS, Ling BN. Regulation of amiloride-sensitive Na<sup>+</sup> channels by endothelin-1 in distal nephron cells. *Am J Physiol* 1996; 271 (2): F451-F460
  27. Goddard J, Johnston NR, Hand MF et al. Endothelin-A receptor antagonism reduced blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelin receptor blockade. *Circulation* 2004; 109 (9): 1186-1193
  28. Abassi ZA, Ellahham S, Winaver J, Hoffman A. The intrarenal endothelin system and hypertension. *News Physiol Sci* 2001; 16 (4): 152-156
  29. Rothermund L, Luckert S, Kobmehl P et al. Renal endothelin ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub> receptor imbalance differentiate salt-sensitive from salt-resistant spontaneous hypertension. *Hypertension* 2001; 37 (2): 275-280
  30. Su P, Kaushal KM, Kroetz DL. Inhibition of renal arachidonic acid omega-hydroxylase activity with ABT reduced blood pressure in SHR. *Am J Physiol* 1998; 275 (2): R426-R438
  31. Ito O, Roman RJ. Role of 20-HETE in elevation chloride transport in the thick ascending limb of Dahl SS/Jr rats. *Hypertension* 1999; 33 (1): 4129-423
  32. Zou AP, Li N, Cowley AW Jr. Production and action of superoxide in the renal medulla. *Hypertension* 2001; 37 (2): 547-553
  33. Meng S, Cason GW, Gannon AW et al. Oxidative stress in Dahl salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2003; 41 (6): 1346-1352
  34. Makino A, Skelton MM, Zou AP et al. Increased renal medullary oxidative stress produced hypertension. *Hypertension* 2002; 39 (2): 667-672
  35. Makino A, Skelton MM, Zou AP, Cowley AW Jr. Increased renal medullary H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> leads to hypertension. *Hypertension* 2003; 42 (1): 25-30
  36. Ortiz PA, Garvin JL. Superoxide stimulates NaCl absorption by the thick ascending limb. *Am J Physiol* 2002; 283 (5): F957-F962
  37. Grant FD, Romero JR, Jeunemaitre X et al. Low renin hypertension, altered sodium homeostasis and an  $\alpha$ -adducin polymorphism. *Hypertension* 2002; 39 (2): 191-196
  38. Beeks E, Kessels AG, Kroon AA et al. Genetic predisposition to salt-sensitivity: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22 (7): 1243-1249
  39. Некрасова АА, Суворов ЮИ, Чернова НА и др. Особенности водно-электролитного обмена у больных гипертонической болезнью со стабильной гипертензией и некоторые принципы терапии диуретиками. *Кардиология* 1986; 26 (1): 27-34
  40. Yee-Yee H, Shirley DG, Singer DRJ et al. Is renal lithium clearance altered in essential hypertension? *J Hypertens* 1989; 7 (12): 955-960
  41. Weinberger MH, Smith JB, Finederg NS, Luft FC. Red-cell sodium-lithium countertransport and fractional excretion of lithium in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 1989; 13 (3): 206-212
  42. Chioloro A, Maillard M, Nussberger J et al. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of blood pressure response to salt. *Hypertension* 2000; 36 (4): 631-637
  43. Strazzullo P, Barba G, Cappuccio FG et al. Altered renal sodium handling in man with abdominal adiposity: a link to hypertension. *J Hypertens* 2001; 19 (12): 2157-2164

Поступила в редакцию 04.11.2004 г.