

Центральная регуляция кровообращения и артериальная гипертензия

В.А.Цырлин. НИИ кардиологии им.В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Резюме

В статье анализируются современные представления о роли нарушений центральной регуляции вегетативной нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии.

Рассматриваются существующие гипотезы, объясняющие усиление активности симпатической нервной системы и подавление тонуса блуждающего нерва при экспериментальной патологии у животных и гипертонической болезни у человека.

Central regulation of circulation and arterial hypertension

V.A. Tsyrlin.

V.A. Almazov' Research Institute of Cardiology, St.-Petersburg, Russia

Resume

Modern concepts about role of autonomic nervous system central regulation disturbance in pathogenesis of arterial hypertension are analysed in this article. Also it is examined presented hypothesis, explaining the increase of sympathetic nervous system activity and depression of vagal nerve tonus on experimental pathology at animals and essential hypertension at human.

Концепция о нейрогенном патогенезе ГБ, впервые сформулированная Г.Ф. Лангом [13], в последующие годы развивалась многими исследователями. Однако до настоящего времени причины изменений вегетативной нервной системы (ВНС) при экспериментальных гипертензиях разного генеза у животных и гипертонической болезни (ГБ) у человека изучены сравнительно мало. Результаты, полученные в условиях эксперимента на моделях артериальных гипертензий (АГ), обусловленных раздражением или выключением различных отделов мозга, введением вазоактивных веществ, деафферентацией каротидных синусов и дуги аорты и т.д., настолько далеки от патологии человека, что даже их осторожная интерпретация вызывала возражения клиницистов. В свою очередь, анализ изменений ВНС в этиопатогенезе ГБ у человека встречает определенные методические трудности.

Прогресс в изучении роли нарушений ВНС в развитии АГ возник после появления в лабораторной практике линии крыс с генетически обусловленной АГ [67, 68]. По динамике повышения артериального давления (АД), морфологическим изменениям в сердце и сосудах, вторичным осложнениям в органах (в литературе линия этих крыс получила название SHR) развитие АГ у этих животных довольно близко к развитию ГБ у человека.

В настоящее время существует большое количество доказательств усиления симпатической иннервации сердца и сосудов практически при всех видах экспериментальной АГ.

Известно, что неонатальная симпатэктомия у новорожденных крыс со спонтанной гипертензией задерживает развитие подъема АД [38, 49, 61]. У бодрствующих крыс линии SHR электрическая активность в симпати-

ческих нервах выше, чем у нормотензивных крыс, причем усиление симпатической активности наблюдается параллельно с ростом АД [50]. Авторы также отметили, что искусственное повышение АД у крыс со спонтанной гипертензией только незначительно угнетает электрическую активность симпатических нервов. Об ослаблении барорецепторного торможения электрической активности в симпатическом нерве у крыс со спонтанной АГ свидетельствуют и данные Coote, Sato [33]. Концентрация норадреналина и его предшественников в плазме крови у крыс со спонтанной гипертензией выше, чем у нормотензивных особей [15, 70, 77].

Необходимо отметить, что не только у крыс с генетически обусловленной гипертензией наблюдается усиление активности симпатической нервной системы (СНС). Концентрация норадреналина в плазме крови у крыс с реноваскулярной АГ выше, чем у контрольных животных [36]. По мнению Bohr [25] АГ у животных с моделированным нарушением минерального обмена также обусловлена центральными причинами. М.В. Чернов и др. [19] показали, что если у нормотензивных крыс электрическая активность в симпатическом нерве составляет 1,2 имп/с, то у крыс с ДОКСА – солевой гипертензией – 2,7 имп/с, а с вазо-ренальной гипертензией – 2,1 имп/с.

Если сам факт повышения активности СНС при АГ любого генеза сегодня не вызывает сомнения, то механизмы этого повышения до настоящего времени не установлены. В настоящее время высказываются несколько предположений:

а) повышенная активность СНС при АГ обусловлена нарушением клеточных мембран при этом заболева-

нии и, вследствие этой патологии, нарушением обмена катионов в нейронах;

б) повышенная активность СНС при АГ обусловлена изменением афферентного потока от интерорецепторов;

в) повышенная активность СНС при АГ обусловлена нарушением функции барорецепторного рефлекса (БР).

Первое предположение [25] бесспорно может иметь место, так как патология клеточных мембран при АГ установлена [16].

Второе предположение основывается на результатах ряда исследований, показавших, что денервация почек задерживает развитие АГ. Liard [58], Norman, Dzielak [66] обнаружили этот факт у крыс линии SHR. Katholi et al. [54] отметили снижение активности СНС у крыс с вазо-ренальной гипертензией после денервации или восстановления кровотока в почке с искусственным стенозом приводящей артерии. Эти же авторы показали [88], что денервация почки с ограниченным кровотоком у крыс с вазо-ренальной гипертензией уменьшает содержание норадреналина в гипоталамусе. Анализируя нейронально-ренальные отношения при экспериментальной АГ, Oparil et al. [69] пришли к заключению, что денервация почки не изменяет баланса натрия, активности ренина, водного баланса или функции почки в целом, а задержка развития АГ обусловлена уменьшением афферентации от самой почки.

Известно, что на усиление афферентации по соматическим или висцеральным нервам отвечают разрядом только те преганглионарные симпатические нейроны, которые обладают спонтанной электрической активностью [14]. Разряд симпатических нейронов в ответ на раздражение афферентных волокон состоит из раннего и позднего компонентов и реализуется как через бульбарные (т.е. через продолговатый и средний мозг), так и спинальные структуры. Так как характеристики сомато-симпатического рефлекса у крыс с АГ в литературе не описаны, в нашей лаборатории [20] были изучены характеристики этого рефлекса у крыс линии SHR.

Электрические разряды в симпатическом нерве, артериальное давление и межсистолический интервал записывались на чернильном пишущем самозаписывающем приборе ИЗО-6П и на персональном компьютере (Pentium-S) после аналого-цифрового преобразования. Частота квантования составила 5.0 кГц. Амплитудные и временные характеристики рефлекса определялись после компьютерного усреднения 40 реализаций. Для определения спектральных характеристик рефлекса выделялся отрезок на временной оси от артефакта раздражения до момента окончания волны возбуждения симпатических нейронов. Спектральная плотность определялась в относительных единицах, а затем усреднялась для каждой линии крыс. Для определения длительности постактивационной депрессии (торможения спонтанной электрической активности симпатических нервов после вызванного афферентным раздражением рефлекторного разряда) сигнал предварительно выпрямлялся и интегрировался с постоянной времени 0.15 с.

Для раздражения афферентных волокон на инсультальной передней конечности выделялся срединный нерв. Электрическая стимуляция осуществлялась через биполярные платиновые электроды электростимулятором ЭС-50-1 через изолирующую приставку одиночны-

ми прямоугольными импульсами со следующими параметрами: длительность импульса 0.5-1.0 мс; амплитуда 0.1-50 В. Пороговой силой раздражения считалась величина тока, при котором в шейном симпатическом стволе регистрировался четко различимый разряд минимальной амплитуды с латентным периодом в пределах разряда, наблюдаемого при максимальной силе стимуляции. Раздражение наносилось каждые 4-5 с строго в момент выдоха.

Среднее АД у нормотензивных крыс линии WKY и Wistar-Kyoto составляло 117 ± 7.1 и 123 ± 2.1 мм рт. ст., соответственно. У гипертензивных крыс линии SHR среднее артериальное давление было значительно выше и равнялось 164 ± 5.7 мм рт. ст. ($p < 0.01$).

У нормотензивных крыс линии WKY средняя амплитуда электрической активности в шейном симпатическом нерве составляла 7.3 ± 0.98 мкВ, интегральная активность – 12.34 ± 4.97 мкВ*с. У крыс линии SHR средняя амплитуда электрической активности составляла 7.9 ± 0.81 мкВ, интегральная активность – 23.9 ± 5.64 мкВ*с. Как и у нормотензивных животных преобладала низкоамплитудная активность. Анализ электрической активности показал, что гармонические составляющие нервной активности такие же, как у нормотензивных крыс.

При максимальной интенсивности раздражения афферентных волокон срединного нерва в шейном симпатическом стволе у крыс со спонтанной гипертензией регистрировался разряд, состоящий из четырех волн. Как видно из таблицы 1, у крыс всех линий латентный период каждой волны был примерно одинаков, но у крыс линии SHR амплитуда всех волн была больше, чем у крыс двух других линий. Период постактивационной депрессии фоновой электрической активности (временной интервал между окончанием четвертой волны и моментом восстановления тонической активности) у крыс линии WKY составлял 451 ± 29 мс, а у крыс линии SHR – 406 ± 40 мс.

Таким образом, как фоновая электрическая активность преганглионарных симпатических нейронов, так и амплитуда вызванных разрядов у крыс линии SHR выше, чем у нормотензивных животных. Первая и вторая волна сомато-симпатического рефлекса являются результатом сегментарного замыкания дуги рефлекса, в то время как третья и четвертая – на уровне продолговатого и среднего мозга. В реализации этих компонентов рефлекса принимают участие структуры вентrolateralной части продолговатого мозга. Известно [31], что у крыс линии SHR частота разрядов нейронов ростральной вентrolateralной части продолговатого мозга, отдающих нисходящие проекции к преганглионарным симпатическим нейронам спинного мозга, выше, чем у нормотензивных животных. Таким образом можно предположить, что за счет усиления процессов нисходящего облегчения изменяется функциональная активность симпатических нейронов спинного мозга, что и обеспечивает увеличение амплитуды как бульбарного, так и спинального компонентов сомато-симпатического рефлекса.

Необходимо отметить, что результаты изучения электрической активности симпатических нейронов у людей, страдающих ГВ, аналогичны тем данным, кото-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ СОМАТОСИМПАТИЧЕСКОГО РЕФЛЕКСА У НОРМОТЕНЗИВНЫХ (ЛИНИИ ВИСТАР, ВИСТАР-КИОТО) И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ (ЛИНИИ SHR) КРЫС

Характеристика	Линия крыс	Рефлекторные разряды			
		I	II	III	IV
Латентный период, мс	Вистар	19.6±2.13	43.5±2.89	84.4±2.32	104.9±2.23
	Вистар-Киото	32.6±4.31	62.8±2.08	85.1±2.87	116.9±3.13
	SHR	29.9±1.75	44.6±2.30	75.3±3.31	114.6±6.04
Длительность, мс	Вистар	5.1±0.83	35.5±2.06	8.9±0.53	33.2±3.79
	Вистар-Киото	6.9±1.06	16.9±1.64	11.7±2.39	37.3±5.22
	SHR	4.1±0.43	25.8±4.37	14.2±2.08	29.9±2.37
Амплитуда, мкВ	Вистар	2.3±0.73	14.1±3.89	8.6±2.69	7.5±2.21
	Вистар-Киото	2.4±0.46	13.4±2.61	9.4±2.72	8.1±2.70
	SHR	4.7±0.49	21.4±3.39	15.9±4.92	12.8±2.70

рые получены в эксперименте. Wallin et al. [87] показали, что электрическая активность преганглионарных симпатических нейронов у лиц с ГБ выше, чем у здоровых пациентов. Mary, Stoker [64] также отметили, что как электрическая активность отдельных нейронов, так и суммарная электрическая активность нуля преганглионарных симпатических нейронов выше у людей с гипертонической болезнью (ГБ). В дальнейшем Smith et al. [82] установили, что уже у пациентов с пограничной АГ, также как и у больных ГБ в ранних стадиях заболевания и с неосложненной ГБ, частота разрядов симпатических нейронов выше, чем у здоровых лиц.

Одним из первых П.К. Анохин [2] отметил, что одним из патогенетических механизмов АГ является ослабление функции БР. Smirk [83] описал угнетение функции БР у лиц с ГБ и в дальнейшем [4] эти наблюдения были многократно подтверждены. Однако, возникает один вопрос – действительно ли нарушение механорецепторных рефлексов из областей высокого и низкого давления способно стабильно повысить активность СНС и АД?

Гипертензия, возникающая после денервации синоаортальных барорецепторов, известна под названием «нейрогенной». Наличие нейрогенной гипертензии рассматривалось и продолжает рассматриваться многими авторами как один из основных аргументов в пользу участия барорецепторов, СНС в формировании уровня АД [81].

Изучение нейрогенной гипертензии исторически можно разделить на 3 этапа. Первый этап включает период с 1929 по 1958 гг. Он характеризуется открытием нейрогенной гипертензии и ее интенсивным всесторонним изучением на двух видах лабораторных животных: кроликах и собаках. Этот этап завершается обобщением полученных результатов и осмыслением проблемы [39]. Было сформулировано представление об определяющей роли артериальных БР в формировании уровня АД.

Второй этап – с 1958 по 1973 гг. характеризуется дальнейшим изучением нейрогенной гипертензии с привлечением более современных методов исследования, причем не только на кроликах и собаках, но также на крысах.

Третий этап начинается с 1973 г. и связан с появлением статьи Cowley et al. [34].

Наличие обзора Heymans, Neil [39] позволяет лишь в общих чертах остановиться на итогах работы по изучению нейрогенной гипертензии в период с 1929 по 1958 г. За эти годы были проведены многочисленные исследования, продемонстрировавшие наличие нейрогенной гипертензии у кроликов и собак. АД достигало после хронической денервации синоаортальных барорецепторов 200 и более мм рт.ст. и сохранялось повышенным на протяжении месяцев и лет наблюдений за животными. Наряду со стойким повышением АД все исследователи, получавшие нейрогенную гипертензию после выключения афферентации от артериальных барорецепторов, отмечали у подопытных животных укорочение межсистолического интервала (МСИ) и увеличение лабильности АД. Повышение АД связывали с увеличением активности СНС, хирургическое удаление которой устраняло гипертензию. У животных с нейрогенной гипертензией был выявлен комплекс морфологических изменений в сердце, аорте, почках, обычно развивающихся при длительном подъеме АД.

Уже на первом этапе изучения динамики АД после денервации артериальных барорецепторов не всем исследователям удалось получить нейрогенную гипертензию. В опытах ряда авторов хроническая денервация синоаортальных рефлексогенных зон приводила лишь к временному повышению АД при сохранении повышения частоты сокращений сердца и лабильности АД [42, 44]. Даже при регистрации повышенного АД в течение нескольких лет Kremer [57] не смог выявить у подопытных животных никаких патологических изменений в сердце и сосудах, аналогичных наблюдаемым у больных ГБ.

Отсутствие нейрогенной гипертензии обычно связывали с недостаточно полной денервацией артериальных барорецепторов в связи с наличием части афферентных волокон от аортальных барорецепторов в составе блуждающих нервов, хроническая перерезка которых не совместима с жизнью животного. Предполагалось, что оставшаяся часть артериальных барорецепторов восстанавливает исходный уровень АД. Не исключалась также роль сердечно-легочных барорефлексов и рефлексов механорецепторов сосудов кишечника в восстановлении

АД в условиях дефицита афферентации от артериальных барорецепторов [39]. Исследователи, наблюдавшие нейрогенную гипертензию, также отмечали, что во сне и при полном покое может восстанавливаться исходная величина среднего АД и частоты сокращений сердца (ЧСС) [39].

Тем не менее, к 60-м годам проблему нейрогенной гипертензии считали более или менее всесторонне изученной и занимающей вполне определенное место в представлениях о механизмах регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Артериальные БР рассматривали как важнейший фактор, определяющий уровень АД через модуляцию активности симпатического и парасимпатического звеньев ВНС, а нейрогенную гипертензию — как неизбежный результат устранения тормозного влияния афферентации от артериальных барорецепторов на симпатическую вазомоторную активность.

После 1958 г. нейрогенная гипертензия была получена у крыс и продолжено изучение механизмов ее развития у различных видов лабораторных животных. Нейрогенную гипертензию наблюдали у собак [48], кроликов [55, 56]. Была определена роль отдельных сосудистых регионов в этом процессе [21]. Выявлен вклад в развитие нейрогенной гипертензии сино-каротидных и аортальных барорецепторов [55, 56].

С 1973 г. проблема нейрогенной гипертензии вновь, как и в 30-е годы, привлекла к себе внимание большого числа исследователей. Начало «буму», связанному с нейрогенной гипертензией, положила статья Cowley et al. [34]. Авторы статьи на основании полученных ими результатов утверждали, что хроническая денервация артериальных барорецепторов не приводит к стойкому подъему АД, нейрогенной гипертензии не существует и артериальные БР выполняют только буферную функцию, направленную на минимизацию отклонений АД от фонового уровня. Данные предшествовавших авторов о наличии АГ являются, с их точки зрения, артефактом, связанным с недостатками использованных ранее методов регистрации АД: наличием стрессорных факторов, воздействующих на животных при манипуляциях, сопровождающих измерение АД, а также короткого промежутка времени, в течение которого производили его регистрацию. В условиях выключения «буферных» рефлексов эти минимальные стрессорные воздействия уже достаточны, чтобы вызвать подъем АД. Cowley et al. [34] применили массу ухищрений, чтобы свести к минимуму возможность возникновения стрессорных воздействий на собак. Тем не менее в их опытах наблюдалось хроническое повышение среднего АД на 11 мм рт.ст. у оперированных животных.

С 1973 г. почти ежегодно та или иная группа экспериментаторов осуществляла хроническую денервацию сино-аортальных барорецепторов, пытаясь ответить на вопрос о судьбе АД в этих условиях. Результаты этих наблюдений были весьма противоречивы.

Разрешить многолетнюю дискуссию, по-видимому, должно позволить введение в практику эксперимента телеметрического метода регистрации АД. В опытах Cowley [35], выполненных на 100 собаках, при телеметрической регистрации величины среднего АД не отличалась от исходной, наблюдавшейся до денервации. Аналогичные данные были получены Just [51].

Как аргумент в пользу решающей роли блуждающих нервов в восстановлении АД после хронической сино-аортальной денервации приводились факты дополнительного подъема давления при их перерезке, более интенсивного подъема АД в условиях острого опыта при перерезке блуждающих нервов после перерезки сино-аортальных, более интенсивного подъема активности прессорных систем при выключении блуждающих нервов у животного после денервации артериальных барорецепторов. Для подтверждения этой точки зрения были выполнены опыты на собаках [73, 74], у которых осуществляли либо раздельную, либо совместную денервацию сино-аортальных и сердечно-легочных рефлексогенных зон. Авторы обнаружили, что ни хроническая денервация только сино-аортальных рефлексогенных зон, ни хроническая денервация только сердечно-легочных рецепторов не приводит к стойкому повышению АД. При денервации у одного и того же животного одновременно всех этих барорецепторов развивается нейрогенная гипертензия, связанная с повышением активности не только симпатической, но также ренин-ангиотензиновой и вазопрессинной систем. Было сделано заключение, что восстановление АД после денервации артериальных барорецепторов действительно имеет место и обеспечивается сердечно-легочными БР. В то же время в опытах на кошках и кроликах [78] ни хроническая денервация сино-аортальных рефлексогенных зон, ни последующая дополнительная перерезка блуждающих нервов в условиях хронического опыта не приводила к развитию у животных нейрогенной гипертензии. Перерезка блуждающих нервов вызывала подъем АД, который, однако, носил лишь временный характер.

Таким образом, в настоящее время имеются данные о восстановлении среднего АД при денервации не только артериальных барорецепторов, но и при совместной денервации артериальных и сердечно-легочных барорецепторов в условиях хронических опытов.

Таким образом, повышение активности СНС при АГ, по-видимому, не могут быть обусловлены нарушением функции барорефлексов.

В настоящее время доказано [16], что при ГБ наблюдается выраженная избирательность первичных нарушений в плазматической мембране клеток. Нарушение функции плазматических мембран, изменение распределения внутриклеточного кальция в клетках, в том числе и нервных, неизбежно приводит к изменению в них процессов электрогенеза. Как уже указывалось выше [31], у крыс линии SHR частота разрядов нейронов ростральной вентролатеральной части продолговатого мозга, отдающих нисходящие аксоны к преганглионарным симпатическим нейронам спинного мозга, выше, чем у нормотензивных животных. Таким образом можно предположить, что усиление процессов нисходящего облегчения симпатических нейронов спинного мозга и является фактором, усиливающим активность СНС при АГ у животных с генетически обусловленной гипертензией. Что же касается других экспериментальных моделей АГ, при которых наблюдается повышение активности СНС (вазо-ренальной, ДОКА — солевой и т.д.), то причины и механизмы этого усиления требуют дальнейшего изучения.

Состояние парасимпатической нервной системы при артериальной гипертензии

Известно, что как у животных [3, 45, 80], так и у человека [37, 40, 59] исходная ЧСС в состоянии покоя регулируется, в основном, блуждающими нервами. В свою очередь [4], тонус блуждающего нерва в значительной степени определяется влияниями от механорецепторов сердца и сосудов. При АГ наблюдаются достаточно выраженные изменения БР.

В таблице 2 представлены сводные данные, полученные в нашей лаборатории и отражающие величину БР у крыс разных линий (опыты П.В. Кузьменко, М.Г. Плиса, П.А. Фельдшеровой, Р.С. Хрустальной). Как видно из табл.2, как у животных с генетически обусловленной АГ, так и у крыс с моделированной АГ величина БР существенно уменьшается. Аналогичные данные существуют и в отношении величины БР у больных ГБ, причем снижение БР наблюдается уже у лиц с пограничной артериальной гипертензией [1, 4]. Как было показано Brown et al. [28], существуют различия в функциональной активности самих механорецепторов у нормотензивных и гипертензивных животных и, в частности, повышение порога их чувствительности. В то же время, наличие отрицательной корреляции между величинами БР и прироста АД при статической физической нагрузке у лиц с пограничной АГ и с ГБ [1] свидетельствует о наличии изменений и в центральном звене барорефлекса. Об этом говорят и результаты экспериментальных наблюдений Г.Э. Галустьяна [5] о том, что как при деафферентации дуги аорты и каротидных синусов, так и при экспериментальной АГ интенсивность энергетического метаболизма в структурах ядра солитарного тракта (область продолговатого мозга, в которой расположены вторичные афферентные нейроны барорецепторной рефлекторной дуги) снижена.

Таблица 2
ВЕЛИЧИНА БАРОРЕЦЕПТОРНОГО РЕФЛЕКСА (МС/ММ РТ.СТ.) У КРЫС РАЗНЫХ ЛИНИЙ

Wistar	Wistar-Kyoto (WKY)	SHR	Wistar с АГ «одна почка-один зажим»
1,33 ± 0,23	1,074 ± 0,09	0,611 ± 0,08	0,6 ± 0,04

Таким образом, изменение активности ВНС при АГ – усиление тонуса симпатической нервной системы и ослабление тонуса парасимпатической нервной системы вследствие угнетения артериального БР является доказанным фактом. Несомненно и то, что причиной этих изменений является нарушение центральной регуляции кровообращения при АГ. Веским доказательством нарушений центральной регуляции кровообращения при развитии и становлении АГ является изменение нейрохимических процессов в мозге при этой патологии.

Известно [17], что при длительном эмоциональном возбуждении в гипоталамусе, продолговатом и среднем мозге наступают изменения химического метаболизма и, в частности, нарушения процессов адренергической медиации. Нарушение обмена катехоламинов в структурах мозга как одному из факторов, изменяющих центральные механизмы регуляции кровообращения и способствующих развитию АГ, придают существенное зна-

чение. Chalmers [29] показал, что «нейрогенная гипертензия» (т.е. гипертензия, обусловленная деафферентацией основных механорецепторных зон сердечно – сосудистой системы) сопровождается увеличением круговорота норадреналина и активности тирозингидроксилазы в грудных отделах спинного мозга в области расположения преганглионарных симпатических нейронов. Деструкция волокон центральных катехоламинсодержащих нейронов введением 6 – оксидофамина предотвращает нейрогенную гипертензию. В дальнейшем Chalmers et al. [30] отметили, что у крыс линии SHR количество адреналинсинтезирующих нейронов было на 30% больше, чем у нормотензивных крыс.

Связь между активностью норадреналина в мозге крыс и уровнем АД была показана П.А. Калиманом и др. [12]. У крыс со спонтанной гипертензией захват меченого норадреналина адренергическими нейронами выше, чем у нормотензивных животных [23]. На этом основании высказывается предположение, что мембраны везикул адренергических нейронов у крыс с генетической гипертензией структурно и биохимически изменены, а одним из механизмов, обуславливающих повышение активности симпатической нервной системы при артериальной гипертензии, может являться изменение функции адренорецепторных систем мозга.

Изменение обмена катехоламинов при АГ различно в разных отделах ЦНС. Результаты гистохимических исследований выявляют изменение обмена моноаминов в ядре солитарного тракта, гипоталамусе и продолговатом мозге у крыс с повышенным АД. В исследованиях П.И. Гордиенко и др. [6] показано, что уровень норадреналина и скорость его метаболизма в заднем гипоталамусе, среднем мозге и мосту был выше у крыс со стресс-вызванной гипертензией, чем у нормотензивных крыс линии Wistar, хотя во фронтальной коре, переднем гипоталамусе и продолговатом мозге обмен норадреналина у крыс в обеих группах был одинаковым. Согласно Rho et al. [79] обратный захват норадреналина в гипоталамусе крыс линии SHR выше, чем у нормотензивных крыс.

Одним из принципиальных моментов в этиопатогенезе АГ является установление причинно – следственных связей между изменением обмена катехоламинов в ЦНС и повышением АД. К сожалению, этому вопросу посвящены только единичные работы. У крыс линии SHR усилено выделение базального норадреналина из паравентрикулярного ядра гипоталамуса в ответ на внешнее воздействие и, по мнению Qualy, Westfall [76], усиление центральной норадренергической нервной активности может быть включено в развитие и поддержание АГ. Однако сами авторы отмечают, что существует отрицательная корреляция между уровнем АД и выделением норадреналина, так как усиление выброса норадреналина сопровождается снижением АД, а ослабление выделения катехоламина из окончаний адренергических нейронов – подъемом АД. Аналогичные данные были получены в исследованиях Benarroch et al. [24], показавшими, что деструкция норадренергических путей у гипертензивных крыс повышает АД и ЧСС. Авторы высказывают предположение, что нейрогенная гипертензия обусловлена снижением концентрации норадреналина, оказывающего в ЦНС тоническое депрессорное влияние.

В исследованиях Patel et al. [72] изучен обмен катехоламинов у крыс разных линий и разного возраста. Уже у 5-недельных крыс линии SHR (когда уровень АД не был выше, чем у крыс линии Wistar- Kyoto (WKY) обмен норадреналина в коре головного мозга был выше, чем у крыс линии WKY. У 9-недельных крыс линии SHR обмен норадреналина был выше и в гипоталамусе, и в мозговом стволе, но у 18-недельных крыс линии SHR обмен норадреналина во всех отделах мозга был такой же, как у крыс линии WKY, хотя уровень АД у них был значительно больше. Авторы предполагают, что увеличение обмена норадреналина в мозге у 5–9-недельных крыс линии SHR является компенсаторной реакцией на последующее увеличение АД. Maslova et al. [62] приходят к мнению, что снижение норадреналина в мозге у крыс со стресс-вызванной АГ в возрасте 4-х недель является патогенетическим механизмом развития АГ. Пытаясь понять связь между возрастом и обменом норадреналина в структурах мозга, Qualy, Westfall [75] изучили центральную норадренергическую нейропальную активность в паравентрикулярном ядре гипоталамуса у крыс разных линий в возрасте от 7 до 36 недель. Авторы отметили, что у крыс линии SHR повышенный выброс норадреналина был зарегистрирован независимо от возраста, причем наибольших значений выброс норадреналина наблюдался у крыс в период становления АГ.

Пытаясь проанализировать роль норадренергической активности структур мозга в регуляции кровообращения, Д.В.Зарецкий и др. [11] сопоставили изменения активности норадренергических систем латерального гипоталамуса и изменений гемодинамики в период стрессорного воздействия. Авторы обнаружили, что у нормотензивных крыс в покое наблюдается обратная зависимость между уровнем АД и концентрацией норадреналина в диализате из латерального гипоталамуса. У животных с большим увеличением уровня норадреналина в диализате в течение стрессорного воздействия наблюдалось быстрое восстановление повышенного АД. Авторы приходят к заключению о роли норадренергических систем гипоталамуса в функционировании депрессорных систем, обеспечивающих адаптацию к стрессу.

Если повышенный обмен норадреналина у животных в период становления АГ является не причиной развития заболевания, а компенсаторной реакцией на повышение АД, то возникает естественный вопрос: как меняется центральная регуляция кровообращения при увеличении концентрации норадреналина в структурах мозга? Анализ нейрохимической организации центральных структур, осуществляющих регуляцию кровообращения, показывает участие адренергических систем в функционировании механорецепторного рефлекса из области высокого и низкого давления. Не исключено, что повышенный обмен норадреналина в мозгу может не только усиливать БР, но и изменять его характеристики. В свою очередь, учитывая значение БР как важнейшего фактора, обеспечивающего го-

меостатическую регуляцию кровообращения, можно было предположить, что усиленный круговорот норадреналина в ЦНС при АГ обусловлен необходимостью изменить (нормализовать) функцию БР в условиях повышенного АД. Для решения вопроса о возможности адренергической модуляции функции БР, в нашей лаборатории (В.С. Еремеев и др., [7, 8, 9, 10] была проведена группа специальных наблюдений.

Первая серия опытов была проведена на кониках, наркотизированных оксибутиратом натрия и хлоралозой, которым производилась гемодинамическая изоляция каротидных синусов с одновременной перерезкой аортальных и блуждающих нервов. В эксперименте регистрировалось АД, межсистолический интервал (МСИ), электрическая активность почечного и левого синусового нерва при изменении перфузионного давления (резистораф) в каротидных синусах.

При давлении в каротидных синусах 125/100 мм рт.ст. среднее АД составляло 124 ± 5 мм рт.ст., МСИ – 334 ± 15 мс, электрическая активность почечного нерва – 26 ± 4 мкВ. Активность почечного нерва и активность синусового нервов возникали синхронно с создаваемыми резисторафом колебаниями давления в каротидных синусах. Разряды в синусовом нерве совпадали по времени с моментами подъема АД, разряды в почечном нерве возникали в периоды минимального перфузионного давления.

Подъем перфузионного давления в каротидных синусах (до 210/170 мм рт.ст.) вызывал резкое нарастание активности в синусовом нерве, полное торможение активности в почечном нерве, уменьшение частоты сокращений сердца и снижение АД. Активность синусового нерва достигала максимальной величины при максимальном подъеме давления в каротидных синусах и сохранялась неизменной на протяжении всего периода повышенного давления (180 мин). Активность почечного нерва, однако, имела плавную динамику. При подъеме дав-

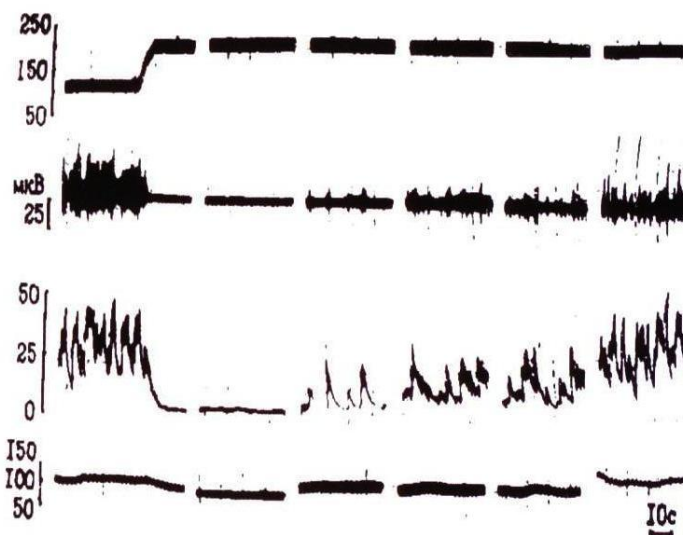


Рис. 1. Изменение электрической активности почечного нерва, АД и МСИ при повышении давления в гемодинамически изолированных каротидных синусах. Сверху – внедавление в гемодинамически изолированных каротидных синусах, электрическая активность почечного нерва, интерсистолический интервал почечного нерва, АД. Интервал между фрагментами записей – 10 мин.

ления в каротидных синусах активность полностью исчезала и отсутствовала в течение 8 – 17 мин (средние данные по 8-ми опытам). Затем электрическая активность в почечном нерве начинала появляться и, постепенно нарастая, через 31 – 52 мин достигала исходного уровня (рис.1).

МСИ увеличивался в течение первой минуты повышения давления в каротидных синусах до 381 ± 19 мс. Через 10 – 15 мин начиналось восстановление величины интервала, и через 30 – 50 мин от начала подъема перфузионного давления период сердечных сокращений достигал первоначальной величины.

Среднее АД снижалось в течение первой минуты после торможения активности почечного нерва до 71 ± 3 мм рт.ст., а затем начинало восстанавливаться, повторяя динамику восстановления электрической активности почечного нерва.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при активации каротидных синусов повышенным АД первоначальное торможение электрической активности симпатического нерва быстро сменяется «ускользанием» этого торможения, причем это ускользание не связано с уменьшением афферентации от механорецепторов (активность синусового нерва оставалась повышенной все время подъема давления в каротидных синусах).

Основываясь на полученных результатах, была поставлена следующая задача – сопоставить характер изменений электрической активности почечного нерва при повышении давления в каротидных синусах, вызванных внутривенной инфузией норадrenalина. При этом во внимание принималось следующее соображение:

подъем АД при внешнем воздействии (эмоциональное возбуждение, боль, физическое напряжение) обусловлен активацией симпатической нервной системы и снижением тонуса блуждающего нерва. Активация симпатической нервной системы приводит к усиленному выбросу норадrenalина из окончаний симпатических нервов, норадrenalина и адреналина из надпочечников и, в конечном счете, к вазоконстрикции сосудов и увеличению минутного объема кровообращения. Увеличенная циркуляция катехоламинов в крови сопоставима по времени с длительностью нормализации АД после воздействия. Хотя общепринято представление о том, что катехоламины не проникают через гематоэнцефалический барьер, отдельные исследования свидетельствуют, однако, о способности норадrenalина плазмы крови оказывать центральное действие. Поэтому возможность норадrenalина плазмы крови модулировать функцию артериального БР представлялась вполне вероятной.

У 7-ми кошек с перерезанными вагосимпатическими стволами регистрировали изменения АД, МСИ и электрической активности почечного нерва при длительной (3-х часовой) внутривенной инфузии норадrenalина с постоянной скоростью ($4,2 - 10,6$ мкг/кг.мин⁻¹). Контрольная серия экспериментов с определением концентрации норадrenalина в плазме при инфузии

катехоламина с такой скоростью показала, что максимально концентрация норадrenalина увеличивается в 8,3 раза в первые 5 мин инфузии и повышенная концентрация моноамина сохраняется все время инфузии.

Среднее АД у этих животных до инфузии составляло 129 ± 11 мм рт.ст., МСИ – 290 ± 25 мс, электрическая активность почечного нерва – $27,6 \pm 4,5$ мк В. Через 6 – 7 мин после начала инфузии артериальное давление максимально повышалось (до 179 ± 11 мм рт.ст.) с последующим постепенным ослаблением прессорной реакции. Через 63 – 75 мин от начала инфузии норадrenalина среднее артериальное давление устанавливалось на устойчивом уровне на $21,3$ мм рт.ст. выше исходного. У всех животных подъем АД сопровождался полным торможением электрической активности почечного нерва на протяжении всех трех часов инфузии. Более того, когда после прекращения инфузии артериальное давление через 5 – 6 мин снижалось до уровня 102 ± 11 мм рт.ст., электрическая активность почечного нерва составляла только 15% от исходного уровня. Полное восстановление электрической активности почечного нерва и АД после прекращения инфузии норадrenalина происходило через 38-97 мин и 31 – 49 мин соответственно (рис. 2). Как видно из рис. 2, восстановление МСИ происходило в эти же временные интервалы.

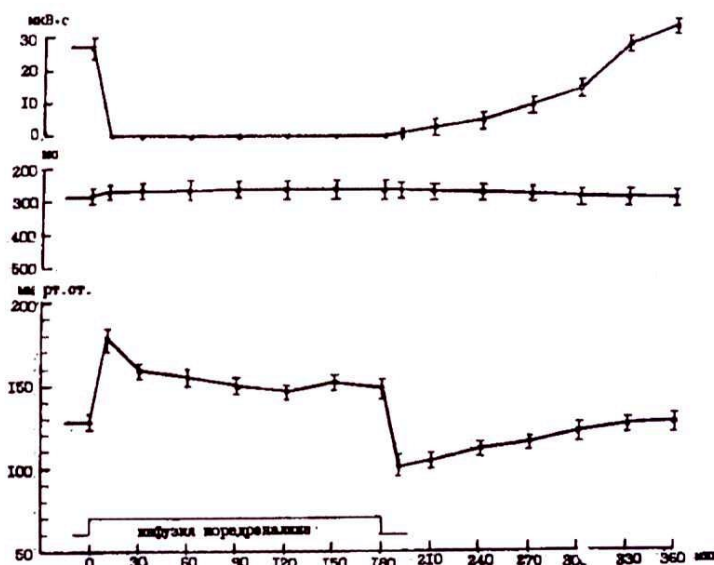


Рис. 2. Динамика электрической активности почечного нерва, МСИ и АД при внутривенной инфузии норадrenalина. Сверху-вниз: электрическая активность почечного нерва, МСИ и АД.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в случае, когда активация механорецепторов каротидных синусов осуществляется при повышенной концентрации норадrenalина в плазме крови, исчезает феномен «ускользания» торможения электрической активности симпатического нерва, а само торможение электрической активности осуществляется значительно более интенсивно. Поэтому следующей задачей было выяснение того, в каком месте дуги артериального БР проявляется модулирующий эффект норадrenalина.

Для решения этой задачи была проведена серия опытов в которых осуществлялась активация сино-каротид-

ных рефлексогенных зон пульсирующим раздуванием гемодинамически изолированных каротидных синусов. Для повышения давления в каротидных синусах в проксимальный конец общей сонной артерии кота – реципиента вводился катетер, соединенный с выходом резистографа. Забор крови в резистограф осуществлялся из центрального конца общей сонной артерии кота-донора. Из каротидных синусов кровь оттекала в наружную яремную вену кота – донора. Степень растяжения каротидных синусов регулировали как изменением производительности насоса, так и просвета магистрали, по которой кровь возвращалась к коту – донору. Контроль за интенсивностью растяжения каротидных синусов проводился по величине давления, которое измеряли на входе в каротидные синусы. У кота-реципиента перед опытом перерезались вагосимпатические стволы.

Используемая модель эксперимента позволяла:

1. Поддерживать в каротидных синусах кота-реципиента задаваемый экспериментатором уровень давления независимо от АД кота-донора;
2. Воздействовать норадреналином на любую часть дуги барорецепторного рефлекса (за исключением области расположения механорецепторов) при введении катехоламина в вену кота-реципиента;
3. Воздействовать норадреналином на механорецепторы каротидного синуса при введении препарата в вену кота – донора.

Перед началом инфузии норадреналина кота-реципиента регистрируемые показатели составляли: АД – 106 ± 9 мм рт.ст., МСИ – 281 ± 17 мс, электрическая активность почечного нерва – $21,6 \pm 2,1$ мкВ.

Инфузия норадреналина в вену кота-реципиента вызывала подъем АД до $190 - 200$ мм рт.ст. в течение первых 3-х минут. Через 5-6 мин прессорная реакция ослабевала и к концу 20-минутной инфузии среднее АД составляло $150 - 160$ мм рт.ст. В течение инфузии норадреналина давление в каротидных синусах кота-реципиента и АД кота донора не менялись. Электрическая активность почечного нерва кота – реципиента по мере инфузии норадреналина снижалась и к 10-ой минуте инфузии норадреналина была достоверно меньше исходной. Характерной особенностью динамики изменения электрической активности симпатического нерва при такой модели эксперимента было то, что интенсивность торможения этой активности увеличивалась по мере продолжения инфузии норадреналина.

Перед началом перфузии норадреналином гемодинамически изолированных каротидных синусов исходные регистрируемые показатели достоверно не отличались от вышеописанных. Инфузия норадреналином в вену кота-донора (и, соответственно, поступление препарата в гемодинамически изолированные каротидные синусы кота-реципиента) вызывала подъем среднего АД до 189 ± 11 мм рт.ст. в течение первых двух мин инфузии, затем его постепенное снижение и установление на уровне 163 ± 7 мм рт.ст. Соответственно, АД кота-реципиента в первоначальный момент инфузии норадреналина в вену кота – донора составляло 66 ± 5 мм рт.ст., МСИ – 305 ± 14 мс, электрическая активность почечного нерва – $5,7 \pm 0,8$ мкВ. Однако через 8 – 17 мин электрическая активность почечного нерва начинала увеличиваться и к концу 20-минутной инфузии норад-

реналина ее величина не отличалась от исходной. Соответственно, восстанавливались исходный уровень АД и МСИ.

Таким образом, проведенные исследования показали, что длительное торможение электрической активности почечного нерва у кошек с перерезанными вагосимпатическими стволами при инфузии норадреналина не связано с влиянием катехоламина на артериальные механорецепторы. При инфузии норадреналина в вену кота – реципиента длительное торможение электрической активности почечного нерва могло быть связано с влиянием препарата на центральное звено дуги артериального механорецепторного рефлекса.

Для доказательства этой гипотезы были проведены отдельные эксперименты. Центральный конец перерезанного правого синусового нерва накладывали на раздражающие платиновые электроды и осуществляли раздражение нерва в течение 60 с прямоугольными импульсами с параметрами: 40 стим/с, 0,5 мс, 0,5 – 8 В до, на протяжении и после окончания трехчасовой инфузии норадреналина в вену животного. Оба вагосимпатического ствола и левый синусовый нерв предварительно перерезались. Регистрация электрической активности осуществлялась в почечном или нижнем сердечном нерве. Так как результаты исследования не зависели от какого симпатического нерва производилась регистрация электрической активности и были идентичными, ниже будут представлены данные, полученные при регистрации биоэлектрической активности почечного нерва.

Электрическое раздражение синусового нерва до начала инфузии норадреналина (исходная величина до стимуляции $37,5 \pm 5,7$ мкВ) вызывало первоначальное (в течение нескольких секунд) торможение электрической активности почечного нерва с последующим быстрым восстановлением биоэлектрической активности. Сама инфузия норадреналина со скоростью $4,2 - 10,6$ мкг/кг.мин⁻¹ вызывала подъем АД на 57 ± 9 мм рт.ст. без изменений электрической активности почечного нерва. Электрическое раздражение синусового нерва на 10-ой минуте инфузии норадреналина вызывало более длительное торможение электрической активности почечного нерва. Стимуляция синусового нерва через 30 – 60 мин инфузии норадреналина вызывала практически полное торможение электрической активности почечного нерва в течение всего периода раздражения. Усиление торможения электрической активности почечного нерва на раздражение синусового нерва сохранялось более 60 мин после прекращения инфузии норадреналина (рис.3).

Проведенные наблюдения доказали, что повышение концентрации норадреналина в плазме крови приводит к потенцированию артериального механорецепторного рефлекса, причем этот эффект обусловлен влиянием катехоламина на центральное звено дуги барорецепторного рефлекса. Однако очевидно, что этот феномен может иметь место только в случае, если норадреналин из крови проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает центральное действие. Следовало получить экспериментальные данные, доказывающие (или опровергающие) представление о том, что повышение артериального давления при длительной инфузии норадреналина коррелирует со способностью катехоламина влиять на центральное звено дуги БР.

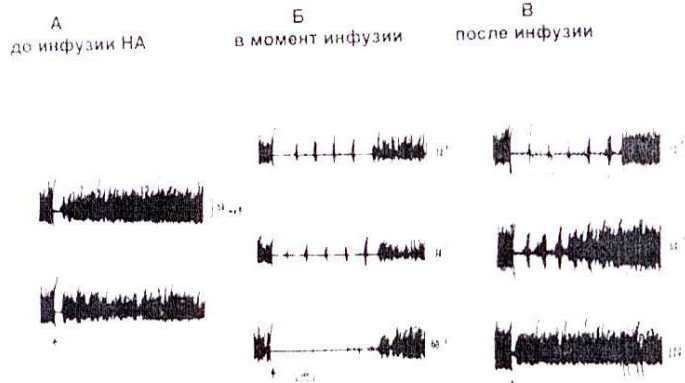


Рис. 3. Торможение электрической активности почечного нерва при раздражении синусового нерва до, во время и после внутривенной инфузии норадреналина. А - фрагменты двух последовательных записей. Стрелка - начало стимуляции синусового нерва.

Для решения этого вопроса в серии опытов у кошек предварительно перерезались синусовые нервы и вагосимпатические стволы и осуществлялась внутривенная инфузия норадреналина по описанной ранее схеме.

При внутривенной инфузии норадреналина котам с предварительно денервированными основными механорецепторными зонами сердечно-сосудистой системы динамика АД принципиально не отличалась от результатов, описанных ранее и представленных на рис. 1. Однако ни в процессе инфузии норадреналина, ни после прекращения инфузии ни брадикардии, ни уменьшения электрической активности симпатических нервов не наблюдалось. Более того (рис. 4), инфузия норадреналина приводила к некоторому уве-

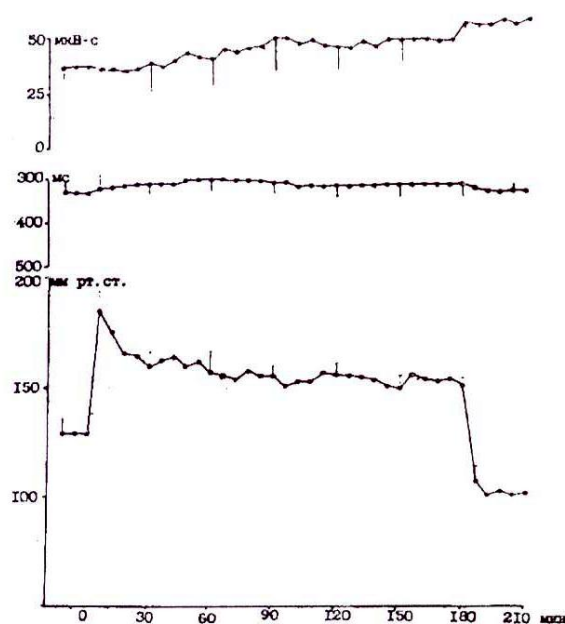


Рис. 4. Динамика электрической активности почечного нерва (сверху), межсердечного интервала (середина) и среднего артериального давления (снизу) у кошек с деафферентацией механорецепторных зон сердечно-сосудистой системы

личению амплитуды электрической активности в симпатическом нерве.

Таким образом, проведенные исследования доказали, что подъем АД при инфузии норадреналина является фактором, потенцирующим усиление норадреналином функциональной активности артериального БР. Основываясь на литературных данных было высказано предположение, что подъем АД при инфузии норадреналина способствует нарушению гематоэнцефалического барьера и проникновению норадреналина из плазмы крови в центральную нервную систему. Это предположение требовало экспериментальной проверки.

В серии экспериментов инфузию норадреналина котам осуществляли в условиях интактного кровообращения, но после 20-минутной инфузии со скоростью $5 - 7 \text{ мкг/кг·мин}^{-1}$ и нормализации всех параметров нарушали гематоэнцефалический барьер. После нормализации всех регистрируемых параметров инфузию норадреналина проводили повторно. Для механического прорыва гематоэнцефалического барьера котам в течение 10 мин вентилировали газовой смесью ($65\% \text{ N}_2\text{O}$, $10\% \text{ CO}_2$ и $25\% \text{ O}_2$), затем через позвоночную артерию вводили кровь с 5% цитратом натрия в количестве $1,5 - 2 \text{ мл}$ в течение 1 с под давлением $250 - 300 \text{ мм рт. ст.}$

Исходные параметры гемодинамики и электрической активности почечного нерва и изменения регистрируемых параметров при инфузии норадреналина со скоростью $5 - 7 \text{ мкг/кг·мин}^{-1}$ не отличались от описанных выше. Через 10 мин после прекращения манипуляций, связанных с механическим нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, наблюдалась нормализация всех регистрируемых показателей. Инфузия норадреналина через 15 мин после нарушения гематоэнцефалического барьера вызывала такие же изменения среднего АД, МСН, электрической активности почечного нерва как и до нарушения барьера. Однако, при снижении артериального давления до исходного уровня после окончания инфузии норадреналина, в 6 из 9-ти экспериментов активность почечного нерва была полностью подавлена и отсутствовала еще в течение $1 - 5 \text{ мин}$, а в остальных 3-х опытах составляла 7% от исходной.

Проведенные исследования показали, что даже экзогенно введенный норадреналин при прохождении через гематоэнцефалический барьер изменяет функционирование БР. Имеются достаточно веские основания утверждать, что одно из возможных следствий усиления обмена норадреналина в ЦНС у крыс с генетической АГ является компенсация нарушенной функции БР.

Изменение обмена норадреналина наблюдается не только при АГ у крыс линии SHR, но и при всех видах экспериментальных гипертензий. Так, Amaringen et al. [22] на модели ДОКА - солевой гипертензии показали, что при АГ возникает замедление скорости превращения катехоламинов только в стволе мозга без изменений круговорота в гипоталамусе и спинном мозге. Так как пересечение спинного мозга на уровне C_7 нормализовало АД, но не изменяло круговорот норадреналина, авторы делают заключение, что при АГ торможение скорости превращения норадреналина имеет нервно-паралитический характер, а не является результатом повышения АД. В пользу

такого заключения свидетельствуют и данные о том, что деструкция отростков катехоламинсодержащих нейронов способна предотвратить заболевание. Отмечено, что активность тирозин гидроксилазы и дофамин-β-гидроксилазы в гипоталамусе крыс линии Wistar выше у животных с вазоренальной гипертензией («одна или две почки – один зажим»). У крыс с коарктацией аорты [41] перфузия переднего гипоталамуса метанпрололом снижала АД, но не оказывала гипотензивного действия у контрольных животных. С другой стороны, активация β – адренорецепторов изопроterenолом приводила к повышению АД.

Анализ литературных данных о роли катехоламинов в развитии и становлении АГ позволяет сделать вывод о том, что с одной стороны, изменения обмена катехоламинов приводят к усилению активности симпатической нервной системы. В то же время эти изменения могут обеспечивать развитие депрессорных компенсаторных процессов [86]. Не исключено, что изменения обмена норадреналина в мозге может быть различно и при разных видах гипертензий. В частности, такие предположения высказываются в отношении адренергических механизмов развития патологии у крыс двух линий – линии SHR (с генетически обусловленной гипертензией) и линии WKY с ДОКСА-солевой гипертензией [60]. В то же время фактических данных, подтверждающих это положение, в литературе нами не обнаружено. Поэтому в нашей лаборатории была выполнена специальная серия опытов [18, 47]. Эксперименты проводились на двух моделях экспериментальной гипертензии: спонтанно-гипертензивных крысах-самцах линии SHR в возрасте 16-17 недель с массой тела 220-280 г (нормотензивный контроль – крысы линии WKY того же возраста и пола, n=20), а также на беспородных крысах-самцах с ДОКСА-солевой гипертензией и соответствующей группе контроля в возрасте 16-17 недель с массой тела 210-300 г (n=23).

Для получения модели ДОКСА-солевой гипертензии на беспородных крысах-самцах в возрасте 11-12 недель производили одностороннюю нефрэктомия. Через 1 неделю после операции животным в качестве солевой нагрузки давали 1,5% раствор поваренной соли для питья в течение 5 недель. Параллельно на протяжении такого же промежутка времени производились подкожные

инъекции масляного раствора дезоксикортикостерона ацетата (ДОКСА) в дозе 10 мг/неделю. Контрольную группу составляли белые крысы-самцы, которым в том же возрасте производилась односторонняя нефрэктомия, но им не назначалась солевая нагрузка и крысы не получали ДОКСА.

Для регистрации гемодинамических показателей производилось вживление полиэтиленовых катетеров диаметром 0,5-0,6 мм в аорту через бедренную артерию и вену. Катетеры проводились подкожно в затылочную область и фиксировались лигатурой к коже.

Опыты проводились на бодрствующих крысах через 1-2 дня после вживления катетеров. Для этого животное помещалось в экспериментальную камеру, в пределах которой могло свободно перемещаться. После 30-минутной адаптации регистрировались исходные гемодинамические параметры в течение 5-10 мин. Затем крысам внутривенно вводился клонидин (10 мкг/кг, Sigma). В отдельной серии наблюдений крысам предварительно вводился блокатор альфа-2 адренорецепторов йохимбин (1 мкг/кг, Serva) и через 30 мин регистрировали АД и МСИ. Затем вводился клонидин в дозе 10 мкг/кг.

Исходные гемодинамические параметры достоверно отличались у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR и крыс линии WKY. Как видно из табл.3 величина АД у спонтанно гипертензивных крыс была выше, а МСИ ниже, чем у нормотензивных особей.

Внутривенное введение клонидина крысам линии SHR вызывало снижение АД.

Введение клонидина крысам линии WKY приводило к аналогичному эффекту (табл.3).

Предварительное (до введения клонидина) внутривенное введение йохимбина как у спонтанно-гипертензивных, так и у нормотензивных крыс существенных изменений регистрируемых параметров, по сравнению с исходными, не оказывало (табл.3). Однако последующее введение агониста этих рецепторов клонидина крысам линии SHR вызывало снижение среднего АД и брадикардию. Аналогичное введение клонидина нормотензивным животным достоверных изменений регистрируемых параметров не вызывало (табл.3).

Исходные гемодинамические параметры у крыс с ДОКСА-солевой гипертензией представлены в табл.4.

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЕ РЕГИСТРИРУЕМЫХ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КЛОНИДИНА И ИОХИМБИНА ГИПЕРТЕНЗИВНЫМ КРЫСАМ ЛИНИИ SHR И КОНТРОЛЬНЫМ ЖИВОТНЫМ

	Крысы линии				Крысы линии			
	SHR				WKI			
	0	1	2	3	0	1	2	3
АД мм рт. ст.	162.0 ±11.1	132.1 ±18.7*	161.7 ±12.7	132.6 ±8.2**	123.6 ±5.9	109.4 ±4.6*	117.5 ±10.9	112.3 ±12.9
МСИ Mc	164.1 ±13.1	184.4 ±17.7	143.3 ±8.9	170.7 ±12.6**	201.2 ±17.6	217.9 ±14.5	207.8 ±20.9	217.3 ±18.8

0-исходные показатели; 1-клонидин в дозе 10 мкг/кг; 2-йохимбин в дозе 1 мкг/кг;

3-повторное введение клонидина после предварительного введения йохимбина;

*- (p<0.05) по сравнению с нормой; **-(p<0.05) по сравнению с эффектом йохимбина.

Таблица 4

ИЗМЕНЕНИЕ РЕГИСТРИРУЕМЫХ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ
ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КЛОНИДИНА И НОХИМБИНА КРЫСАМ
С ДОКСА-СОЛЕВОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И КОНТРОЛЬНЫМ ЖИВОТНЫМ

	ДОКСА-солевая				Контроль			
	0	1	2	3	0	1	2	3
АД мм Hg	158.0 ±26.5	99.1 ±14.1*	97.5 ±19.5*	108.4 ±31.8	94.1 ±4.7	81.4 ±6.0*	93.2 ±10.6	89.7 ±8.6
МСИ мс	163.7 ±17.7	194.1 ±33.1	161.4 ±7.8	186.5 ±44.9	172.1 ±12.9	174.3 ±6.1	163.5 ±17.8	172.2 ±14.2

0-исходные показатели; 1-клонидин в дозе 10 мкг/кг; 2-нохимбин в дозе 1 мг/кг;
3-повторное введение клонидина после предварительного введения нохимбина;
*- (p<0.05) по сравнению с нормой; **-(p<0.05) по сравнению с эффектом нохимбина.

Как видно из табл. 4, у крыс с моделированной гипертензией величина АД достоверно отличалась от контрольных животных.

Внутривенное введение клонидина крысам с ДОКСА-солевой гипертензией вызывало снижение АД. Такое же введение клонидина животным из группы контроля также вызывало гипотензию (табл.4).

В отличие от крыс линии SHR, введение антагониста альфа2-адренорецепторов йохимбина крысам с ДОКСА-солевой гипертензией сопровождалось резким снижением среднего АД практически до того же уровня, что и при введении клонидина (табл.4).

Результаты настоящей работы показали, что обе группы крыс с гипертензией (линии SHR и ДОКСА-солевой гипертензией) характеризуются более высокими значениями среднего АД и более низкими величинами МСИ по сравнению с нормотензивными животными. Известно (подробнее эти данные представлены ниже), что обе модели АГ – как модель крыс линии SHR, так и модель крыс с ДОКСА-солевой гипертензией характеризуются повышением активности симпатической нервной системы [15, 27, 32, 63]. Установлено, что у крыс линии SHR гиперсимпатикотония наблюдается в возрасте 4-10 недель, т.е. еще до развития гипертензии [84].

Как следует из проведенных наблюдений, введение антагониста альфа2-адренорецепторов йохимбина приводит к различным изменениям среднего АД у крыс с ДОКСА-солевой гипертензией и линии SHR. Если у животных линии SHR введение йохимбина практически не вызывало эффекта (так же, как у нормотензивных крыс), то у крыс с ДОКСА-солевой гипертензией наблюдалось снижение среднего АД на 60,5±5,4 мм рт.ст. (табл. 3,4). Эти результаты оказались достаточно неожиданными, поскольку известно, что нохимбин как антагонист альфа2-адренорецепторов может повышать АД и увеличивать концентрацию норадреналина в плазме крови у нормотензивных лиц и у людей с АГ [43], но не снижает эти показатели.

Известно, что блокада альфа2-адренорецепторов приводит к двум эффектам. Одним является увеличение выхода норадреналина из окончаний адренергических нейронов вследствие блокады пресинаптических альфа2-адренорецепторов [60]. Другим является умень-

шение взаимодействия норадреналина с постсинаптическими альфа2-адренорецепторами. Снижение АД, обусловленное активацией постсинаптических альфа 2-адренорецепторов ЦНС, предотвращается введением альфа2-адреноблокаторов (нохимбина, пипероксана, феноксibenзамина) в область ядра солитарного тракта, однако сами эти соединения не повышают АД [46]. В наших экспериментах показано, что у крыс с ДОКСА-солевой гипертензией как адреномиметик, так и адреноблокатор приводили к одному и тому же гипотензивному эффекту. Можно предположить, что у этих крыс обмен моноаминов мозга снижен и гипотензивный эффект нохимбина обусловлен его пресинаптическим действием, т.е. усилением выброса норадреналина из окончаний адренергических нервов [65]. В свою очередь клонидин, активируя пресинаптические альфа 2-адренорецепторы, уменьшает внутри мозговое выделение норадреналина и поэтому, наблюдается тенденция к повышению АД в случаях, когда клонидин вводится после нохимбина. Можно предположить, что снижение обмена катехоламинов ЦНС и является одной из причин усиления активности симпатической нервной системы у крыс с ДОКСА – солевой гипертензией. С другой стороны, у крыс линии SHR (как представлено выше) усилен обмен катехоламинов мозга. По данным Palermo et al. [71] в продолговатом мозге крыс со спонтанной гипертензией количество альфа2 адренорецепторов в продолговатом мозге увеличено на 29%, а альфа1-адренорецепторов в гипоталамусе – на 46%. Поэтому при введении альфа2-адреноблокатора нохимбина проявляется постсинаптический компонент в его действии, и активация постсинаптических альфа-адренорецепторов клонидином блокируется последующим введением нохимбина.

Несомненно, что высказанное предположение нуждается в дальнейшей экспериментальной проверке. Однако, полученные данные позволяют говорить о разной роли процессов адренергической медиации в ЦНС при АГ у крыс с ДОКСА – солевой гипертензией и животных линии SHR.

За последние годы появились предположения о наличии причинно-следственной связи между изменениями обмена многих биологически активных соединений

мозга и повышением АД. Помимо катехоламинов обсуждается роль апетитохлина, ангиотензина II, натрийуретических пептидов, вазопрессина, оксида азота, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты, опиоидов, брадикинина гистамина и др. [86]. Однако, убедительных доказательств роли этих биологически активных соединений в развитии АГ не существует. Так, Kachler et al. [52] при перфузии «синего пятна» цереброспинальной жидкостью у крыс изучили высвобождение серотонина и его метаболитов и обнаружили, что у крыс линии SHR выделение серотонина в два раза выше, чем у нормотензивных крыс. Однако, соединения, влияющие на обмен серотонина, не обладают ни гипотензивным, ни гипертензивным действием. Базальный уровень глутамата и гамма-аминомасляной кислоты у крыс линии SHR и WKY не различаются [53]. Торможение NO – синтазы мозга не изменяет уровень АД у крыс [85]. Экспрессия гена проэнкефалина у крыс линии SHR снижена в ядре солитарного тракта и вентролатеральных отделах продолговатого мозга, но увеличена в «голубом» пятне и гипоталамусе [26].

Таким образом, не вызывает сомнения изменение химического метаболизма нейронов разных отделов головного мозга при АГ. Независимо от того, какая существует зависимость между обменом разных медиаторов и изменением нисходящих облегчающих (или снятием тормозных) влияний к преганглионарным симпатическим нейронам, результатом является усиление функциональной активности симпатической нервной системы при всех видах АГ.

Таким образом, результаты наблюдений, приведенные выше, дают все основания говорить об изменениях центральной регуляции кровообращения как при всех известных видах экспериментальных АГ у животных, так и ГВ у человека.

Список литературы

- Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия. СПбГМУ, 1992, 189 с.
- Анохин Н.К. Физиологические основы патогенеза гипертензивных состояний // *Cor et vasa*, 1960, Vol.2, P. 254-280.
- Брашков М.Ф., Бершадский Б.Г. Роль барорецепторов в регуляции сердечного ритма у бодрствующих животных // *Физиол. журн. СССР*, 1978, Т.61, С. 475-482.
- Вальдман А.В., Алмазов В.А., Цырлин В.А. Барорецепторные рефлексы. Л., Наука, 1988, С.113.
- Галустьян Г.Э. Функциональная активность структур продолговатого мозга у крыс с артериальной гипертензией почечного генеза // *Бюлл. экпер. биол. мед.*, 1985, Т.100, № 7, С. 108-111.
- Гордиенко Н.А., Маслова Л.Н., Маркель А.Л., Науменко Е.В. Метаболизм норадреналина в мозгу молодых крыс в период формирования наследованной стресс-вызванной артериальной гипертензии // *Патол. физиол. экпер. тер.*, 1992, Т. 5-6, С. 3-5.
- Еремеев В.С., Хрусталева Р.С., Цырлин В.А., Щербин Ю.И. Участие артериальных барорецепторных рефлексов в длительном торможении электрической активности симпатических нервов // *Физиол. журнал СССР*, 1990, Т.7, С. 881-890.
- Еремеев В.С., Хрусталева Р.С., Цырлин В.А., Щербин Ю.И. Анализ механизмов усиления артериальных барорецепторных рефлексов при инфузии норадреналина // *Физиол. журн. СССР*, 1991, Т.9, С. 159-165.
- Еремеев В.С., Хрусталева Р.С., Цырлин В.А., Щербин Ю.И. Возможный механизм усиления норадреналином артериально-го барорецепторного рефлекса // *Физиол. журнал СССР*, 1996, Т.12, С. 49-56.
- Еремеев В.С., Хрусталева Р.С., Цырлин В.А., Щербин Ю.И. Изучение роли центральных и периферических механизмов в усилении артериального барорефлекса у кошек при инфузии норадреналина // *Российский физиол. журнал*, 1997, Т.11-12, С. 674-682.
- Зарецкий Д.В., Зарецкая М.В., Ливанова Л.М. и др. Увеличение реактивности центральных депрессорных механизмов при хроническом стрессе // *Российский физиол. журн.*, 1999, Т.85, № 6, С. 819- 825.
- Калиман Н.А., Сергеев И.Г., Луко П.А., Бровина Н.И. Биогенные амины и их прекурсоры у крыс со спонтанной артериальной гипертензией // *Вопр. мед. Химии*, 1983, Т.29, № 26, С. 69- 73.
- Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л. Медгиз, 1950, С. 496.
- Лебедев В.И. Бульбоспинальный уровень первой регуляции сосудов // В кн.: *Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения*. Л. Наука, 1986, С. 230-271.
- Маркель А.Л. Роль катехоламинов в развитии спонтанной артериальной гипертензии у крыс линии SHR // *Успехи физиол. наук*, 1983, Т.14, С. 67- 84.
- Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М., Медицина, 1987, С. 191.
- Судиков К.В. Эмоциональный стресс и артериальная гипертензия. М., 1976, С. 116.
- Фельдшерова Н.А., Хрусталева Р.С., Цырлин В.А. Роль адренергических систем мозга в повышении активности симпатической нервной системы при экспериментальной артериальной гипертензии различного генеза // *Медицинский академический журнал*, 2003, Т. 3, № 2, С. 43-48.
- Чернов М.В., Родионов И.М., Соколова Л.А. Увеличение частоты импульсации одиночных волокон шейного симпатического нерва крыс в процессе развития дока – солевого и почечной форм экспериментальной гипертензии // *Кардиология*, 1980, Т.9, С. 101-102.
- Щербин Ю.И., Цырлин В.А. Сравнение соматосимпатического рефлекса у нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс // *Российский физиологический журнал*, 2003, Т.89, С. 22- 28.
- Alexander N., De Quattro V. Gastrointestinal and mesenteric hemodynamic patterns in neurogenic hypertensive rabbits // *Circul. Res.*, 1974, Vol.35, N.4, P. 646-651.
- Ameringen M-R van, Champlain J., Solange I. Participation of central noradrenergic neurons in experimental hypertension // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1977, Vol.55, N.6, P. 1246-1251.
- Bell C., Kusinsky R. Involvement of uptake, and uptake, in terminating the cardiovascular activity of noradrenaline in normotensive and genetically hypertensive rats // *J. Physiol.*, 1978, Vol.283, P. 41-51.
- Benarroch E.E., Balda M.S., Finkelman S., Nahmod V.E. Neurogenic hypertension after depletion of norepinephrine in anterior hypothalamus induced by 6 – hydroxydopamine administration into the ventral pons: role of serotonin // *Neuropharmacology*, 1983, Vol.22, P. 29-34.
- Bohr D.F. What makes the pressure go up. A hypothesis // *Hypertension*, 1981, Vol.3, part 2, P. II 160- II 165.
- Boon J.B., McMillen D. Proenkephalin gene expression is altered in the brain of spontaneously hypertensive rats during the development of hypertension // *Brain Res.*, 1994, Vol.24, P. 320-326.
- Bowier M., de Champlain J. Increased basal and reactive plasma norepinephrine and epinephrine levels in awake DOCA-salt hypertensive rats // *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1986, Vol. 15, P. 191-195.
- Broeen A.M., Saum W.R., Yasui S. Baroreceptor dynamics and their relationship to afferent fiber type and hypertension // *Circul. Res.*, 1978, Vol. 42, P. 694-702.

29. Chalmers J.P. Brain amines and models of experimental hypertension // *Circ.Res.*, 1975, Vol. 36, N.4, P. 469-480.
30. Chalmers J.P., Holve P.R., Costa M. et al. Adrenaline synthesizing nerve cells in the medulla of normotensive and hypertensive rats // *Clin.Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1981, Vol.8, P. 459-462.
31. Chan R.K., Chan Y.S., Wong T.M. Electro-physiological properties of neurons in the rostral ventrolateral medulla of normotensive and spontaneously hypertensive rats // *Brain Res.*, 1991, Vol.549, P. 118-126.
32. Chen Y.F., Nagahama S., Winternitz S.P., Oparil S. Hyperresponsiveness of monoaminergic mechanisms in DOCA/NaCl hypertensive rats // *Am.J.Physiol.*, 1985, Vol.249, P. H71-79.
33. Coote J.H., Sato Y. Reflex regulation of sympathetic activity in the spontaneously hypertensive rat // *Circ.Res.*, 1977, Vol. 40, P. 571-577.
34. Cowley A.W., Liard J.F., Guyton A.C. Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs // *Circul.Res.*, 1973, Vol.32, N.5, P. 564-577.
35. Cowley A.W. Letter to the editor comment baroreceptor denervation hypertension? // *Circul.Res.*, 1981, Vol. 48, N.4, P. 587-589.
36. Dargie H.J., Franklin S.S., Reid J.L. Plasma noradrenaline concentrations in experimental renovascular hypertension in the rat // *Clin.Sci.Mol.Med.*, 1977, Vol.52, P. 477-479.
37. Eckberg D.L. Nonlinearities of the human carotid baroreceptor-cardiac reflex // *Circul. Res.*, 1980, Vol.47, P. 208-216.
38. Hallback M., Weiss L. Mechanism of spontaneous hypertension in rats // *Med. Clin. N. Amer.*, 1977, Vol.61, P. 593-609.
39. Heymans A., Neil E. Reflexogenic areas of the cardiovascular system. London, 1958, P. 271.
40. Higgins C.B., Varner S.F., Braunwald E. Parasympathetic control of the heart // *Pharmacol.Rev.*, 1973, Vol.25, P. 119-155.
41. Hocht C., Oprezzo J.A., Taira C.A. Anterior hypothalamic beta-adrenergic activity in the maintenance of hypertension in aortic coarctated rats // *Pharmacol. Rev.*, 2004, Vol.49, P. 17-21.
42. Goldblatt H. Studies on experimental hypertension: the effect of excision of the carotid sinuses on experimental hypertension produced by renal ischemia. // *J.Exp.Med.*, 1940, Vol.71, P. 175-185.
43. Goldstein D.S., Grossman E., Listavak S., Folio C.J. Sympathetic reactivity during a yohimbine challenge test in essential hypertension // *Hypertension*, 1991, Vol.18, Suppl. P. 40-48.
44. Green M.E., DeGroat A.F., McDonald C.H. Observations on denervation of carotid sinuses and section of the depressor nerves as a method of producing arterial hypertension // *Amer.J.Physiol.*, 1935, Vol.110, N.3, P. 513-552.
45. Grodner A.S., Lahrtz H.G., Pool P.E., Braunwald E. Neurotransmitter control of sinoatrial pacemaker frequency in isolated rat atria and in intact rabbits // *Circul.Res.*, 1970, Vol.27, P. 867-873.
46. Guyenet P.G., Stornetta R.L. Inhibition of sympathetic preganglionic discharges by epinephrine and α -methylphenylephrine // *Brain Res.*, 1982, Vol. 235, P. 271-284.
47. Feldsherova N.A., Khrustaleva R.S., Merkulova N.K., Tsyrlin V. A. Role of central α 2-adrenoceptors in blood pressure maintenance in rats with different genesis of hypertension. // *J. Hypertension*, 2003, Vol.21, Suppl. 4, P. 197.
48. Ferrario C.M., McCubbin J.W., L.H. Page. Hemodynamic characteristics of chronic experimental neurogenic hypertension in unanesthetized dogs // *Circul. Res.*, 1969, Vol.24, N.6, P. 911-922.
49. Folkow B., Hallback M., Lundgren Y., weiss L. The effects of "immunoganglionectomy" on blood pressure and vascular "reactivity" in normal and spontaneously hypertensive rats // *Acta physiol.Scand.*, 1972, Vol. 84, P. 512-523.
50. Judy W.V., Watanabe A.M., Henry D.P., Besch H.R., Murphy W., Hockel G.M. Sympathetic nerve activity: role in regulation of blood pressure in spontaneously hypertensive rat // *Circul. Res.*, 1976, Vol.38 (suppl.2), P. 24-29.
51. Just A. The blood pressure buffering capacity of nitric oxide by comparison to the baroreceptor reflex // *Am.J.Physiol.*, 1994, Vol.267, N.2, P. H524-H527.
52. Kachler S.T., Singewald N., Philippu A. Release of serotonin in the locus coeruleus of normotensive and spontaneously hypertensive rats (SHR) // *Naunyn. Schmiedebergs Arch.Pharmacol.*, 1999, Vol. 359, P. 460-465.
53. Kachler S.T., Salehner P., Singewald N., Philippu A. Differential amino acid transmission in the locus coeruleus of Wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rats // *Naunyn. Schmiedebergs Arch.Pharmacol.*, 2004, Vol.370, P. 381-387.
54. Katholi R.E., Winternitz S.R., Oparil S. Decrease in peripheral sympathetic nervous system activity following renal denervation or unclipping in the one-kidney, one clip Goldblatt hypertensive rat // *J.Clin.Invest.*, 1982, Vol.69, P. 55-62.
55. Korner P.I. The effect of section of the carotid sinus and aortic nerves on the cardiac output of the rabbit // *J. Physiol. (London)*, 1965, Vol.180, N.2, P.266-278.
56. Korner P.I. Central nervous control of autonomic function possible implications in the pathogenesis of hypertension // *Circul.Res.*, 1970, Vol.27, N.1, Suppl. II, P.11-159 H-168.
57. Kremer M. Experimental hypertension and the arterial lesions in the rabbit // *Brit.J. Exp. Pathol.*, 1993, Vol. 14, N.28, P. 281-290.
58. Liard J.F. Renal denervation delays blood pressure increase in the spontaneously hypertensive rat // *Experientia*, 1977, Vol. 33, P. 339-340.
59. Leon D.F., Shaver J.A. Baroreceptor heart rate control in normal, pharmacologically and surgically denervated man // *Cli.Res.*, 1969, Vol. 12, P. 517-522.
60. Makaritsis K.P., Johns C., Gavras I., Altman J.D., Handy D.E., Bresnahan M.R., Gavras H. Sympathoinhibitory function of the α (2A) adrenergic receptor subtype // *Hypertens.*, 1999, Vol. 31, N.3, P. 403-407.
61. Masayori O., Kazunobu S., Naoko T. et al. Effect of 6-hydroxydopamine on neonate spontaneously hypertensive and normotensive rats // *Jap.Heart.J.*, 1976, Vol.17, P. 419.
62. Maslova L.N., Shishkina G.T., Bulygina V.V. et al. Brain catecholamines and the hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system in inherited arterial hypertension // *Neurosci.Behav.Physiol.*, 1998, Vol.28, P. 38-44.
63. Mark A.L. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure // *J. Hypertens. Suppl.*, 1996, Suppl. Vol. 14, P. S159-S165.
64. Mary L.A., Stoker J.B. The activity of single vasoconstrictor nerve units in hypertension // *Acta physiol. Scand.*, 2003, Vol.177, P. 367-376.
65. Moreau P., Drolet G., Yamaguchi N., de Champlain J. Alteration of prejunctional α 2-adrenergic autoinhibition in DOCA-salt hypertension // *Am. J. Hypertens.*, 1995, Vol. 8, P. 287-293.
66. Norman R.A., Dzidek D.J. Role of renal nerves in onset and maintenance of spontaneous hypertension // *Am.J. Physiol.*, 1982, Vol.243, H 284-H288.
67. Okamoto K. Spontaneous hypertension in rats // *Exp.path.*, 1969, Vol.7, P. 227-269.
68. Okamoto K., Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats // *Jap. Circul.J.*, 1963, Vol.27, P. 282-293.
69. Oparil S., Donocan M.K., Wyss J.M. Neural-renal interactions: evidence in experimental hypertension // In: *Handbook of hypertension*, ed. A. Zanchetti, R.C. Torazi, 1986, Vol.8, P. 173-202.
70. Osumi Y., Tanaka C., Takaori S. Levels of tyrosine and tryptophan in the plasma and brain of spontaneously hypertensive rats // *Jap.J. Pharmacol.*, 1974, Vol.24, P. 715-720.
71. Palermo A., Constantini C., Mara G., Libretti A. Role of the sympathetic nervous system in spontaneous hypertension: changes in central adrenoceptors and plasma catecholamine levels // *Clinical Science*, 1981, Vol.61, P. 195 s-198 s.
72. Patel K.P., Kline R.L., Mercer P.F. Noradrenergic mechanisms in the brain and peripheral organs of normotensive and spontaneously

hypertensive rats at various ages // *Hypertension*, 1981, Vol.3, P. 682-690.

73. Persson P., Ehmke H., Kirchheim H., Saller H. The influence of cardiopulmonary receptors on long-term blood pressure control and plasma renin activity in conscious dogs // *Acta Physiol.Scand.*, 1987, Vol. 130, P. 553-561.

74. Persson P., Ehmke H.H., Kirchheim H.R., Aeller H. Effect of sinoaortic denervation in comparison to cardiopulmonary deafferentation on long-term blood pressure in conscious dogs. // *Pflug. Arch.*, 1988, Vol.411, P. 160-166.

75. Quady J.M., Westfall T.C. Release of norepinephrine from the paraventricular hypothalamic nucleus of hypertensive rats // *Am.J. Physiol.*, 1988, Vol. 254, P. H993-1003.

76. Quady J.M., Westfall T.C. Age-dependent overflow of endogenous norepinephrine from paraventricular hypothalamic nucleus of hypertensive rats // *Am.J.Physiol.*, 1993, Vol. 265, P. H39-46.

77. Racher W., Schomig A., Luth J.B., Schmidt M. Sympathetic vascular tone in spontaneously hypertensive rats // *N.S.Arch. Pharmacol.*, 1978, Vol. 302, Suppl. P. 39.

78. Ramirez A.J., Bertinieri G., Belli L., Cavalazzi A., Rienzo M.D., Penotti A., Mancina G. Reflex control of blood pressure and heart rate by arterial baroreceptors and by cardiopulmonary receptors, in the unanaesthetized cat // *J.Hypertension*, 1987, Vol.5, N.4, P. 327-335.

79. Rho J.H., Newman B.L., Alexander N., Hough K.L. Enhanced NE uptake by isolated hypothalamic storage vesicles of hypertensive rats // *Hypertension*, 1983, Vol.5, P.3 - 7.

80. Scher A.M., Young A.C. Reflex control of heart rate in the unanesthetized dog // *Amer.J.Physiol.*, 1970, Vol.218, P. 780-789.

81. Sleight P. Role of the baroreceptor reflexes in circulatory control with particular reference to hypertension // *Hypertension*, 1991, Vol.18, N.5, (Suppl.III), P. III-31 - III-34.

82. Smith P.A., Graham L.N., Mackintosh A.F. et al. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension // *Am.J.Hypertens.*, 2004, Vol.17, P. 17-22.

83. Smirk F.H. Pathogenesis of essential hypertension // *Brit.Med.J.*, 1949, Vol.1, P.791 - 799.

84. Tsuda K., Kusuyama Y., Hano T., Kuchii M., Nishio I., Masuyama Y. Alteration of presynaptic alpha 2-mediated inhibition of norepinephrine release in perfused mesenteric arteries of young and adult spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertens. Suppl.*, 1984, Vol. 2, N 3, P. S95-S97.

85. Wada Y., Matsuoka H., Okuda S., Amaizumi T. Chronic inhibition of nitric oxide in central nervous system does not cause hypertension // *Hypertens.Res.*, 1998, Vol.21, P.97-101.

86. de Wardener H.E. The hypothalamus and hypertension // *Physiol.Rev.*, 2001, Vol.81, P.1599-1658.

87. Wallin B.G., Delius W., Hagbarth K.E. Comparison of sympathetic nerve activity in normotensive and hypertensive subjects // *Circul.Res.*, 1973, Vol.33, P. 9-21.

88. Winternitz S.R., Katholi R.E., Oparil S. Decreased in hypothalamic norepinephrine content following renal denervation in the one - kidney one - clip Goldblatt hypertensive rat // *Hypertension*, 1982, Vol.4, P. 369-373.