

Барорецепторный рефлекс и адаптация висцеральных систем при развитии реноваскулярной гипертензии

В.А. Цырлин, Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, Н.С. Рубанова

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Цырлин В.А. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова), заведующий лабораторией биофизики кровообращения Института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова); Кузьменко Н.В. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, лаборатории биофизики кровообращения Института сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Плисс М.Г. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, лаборатории биофизики кровообращения Института сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Рубанова Н.С. — младший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, лаборатории биофизики кровообращения Института сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: kuzmenko@niiekf.ru (Кузьменко Наталия Владимировна).

Резюме

Цель настоящего исследования заключалась в проверке гипотезы о том, что артериальный барорецепторный рефлекс является одним из факторов, обеспечивающих феномен адаптации висцеральных систем к длительному афферентному воздействию. **Материалы и методы.** В экспериментах на крысах линии Wistar создавалась артериальная вазоренальная гипертензия в модели «две почки — один зажим». В отдельной серии наблюдений животные либо до, либо через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию подвергались двусторонней бароденервации основных механорецепторных зон. **Результаты.** Проведенные эксперименты показали, что клипирование почечной артерии у крыс с интактными сино-каротидно-аортальными механорецепторными зонами только у 17 % животных вызывает стойкое повышение артериального давления (АД). Отсутствие артериальной гипертензии (АГ) у этих животных, вероятно, связано с возникновением феномена адаптации системы кровообращения к длительному афферентному воздействию из почки с перевязанной артерией. Установлено, что денервация основных механорецепторных зон, предшествующая клипированию почечной артерии, в 100 % случаев способствует развитию АГ. В то же время денервация сино-каротидных зон и дуги аорты у крыс, у которых АГ не развивалась через 8 недель после клипирования почечной артерии, не оказывает существенного влияния на уровень АД. **Выводы.** Высказывается предположение, что отсутствие гипертензии после стенозирования почечной артерии свидетельствует о том, что произошла адаптация системы кровообращения к длительной афферентации из почки, и денервация механорецепторных зон крупных сосудов в этих условиях не изменяет этого процесса. В то же время нарушение артериального барорецепторного рефлекса до наложения зажима на почечную артерию способствует нарушению феномена адаптации висцеральных систем к афферентному воздействию и возникновению АГ.

Ключевые слова: артериальное давление, реноваскулярная гипертензия, барорецепторный рефлекс, адаптация висцеральных систем.

Baroreflex and adaptation of visceral systems in renovascular hypertension

V.A. Tsyrlin, N.V. Kuzmenko, M.G. Pliss, N.S. Rubanova

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia
Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: kuzmenko@niiekf.ru (Natalia V. Kuzmenko, PhD of Biology Sciences, Senior Researcher at the Department of Experimental Physiology and Pharmacology at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, and at the Laboratory of Circulation Biophysics at Pavlov St Petersburg State Medical University).

Abstract

Objective. To test the hypothesis, that the arterial baroreceptor reflex plays the key role for the phenomenon of visceral systems adaptation for long-term afferent drive. **Design and methods.** In Wistar rats the model of the «two kidneys, one clip» vasorenal hypertension was carried out. The sino-aortic denervation was performed in one group — before the left renal artery clipping, in the other group — 8 weeks after the left renal artery clipping. **Results.** The renal artery clipping led to the increase of blood pressure only in 17 % of animals with intact sino-carotid-aortic mechanoreceptor zones. The absence of hypertension in these animals might be due to the cardiovascular adaptation phenomenon to prolonged afferent action from ischemic kidney. Denervation of mechanoreceptor zones before the clipping of the renal artery contributes to the development of hypertension in 100 %. However, the denervation of sino-carotid and aortic zones performed 8 weeks after the renal artery clipping in rats without hypertension, does not affect blood pressure level. **Conclusion.** We suggest, that the absence of hypertension after renal artery clipping is due to the adaptation of the circulatory system to a long-term afferentation from the kidney, and the denervation of large vessels mechanoreceptor zones does not alter this process. At the same time, the damage of the arterial baroreceptor reflex before renal artery clipping interferes in the visceral systems adaptation to afferent action and contributes to the arterial hypertension development.

Key words: arterial blood pressure, renovascular hypertension, baroreceptor reflex, adaptation of visceral systems.

Статья поступила в редакцию: 16.01.13. и принята к печати: 23.01.13.

Введение

Известно, что денервация почек препятствует развитию артериальной гипертензии (АГ) при кормлении животных избыточным количеством поваренной соли у крыс с повреждением почек или ограничением почечного кровотока и сдвигает время развития АГ у спонтанно гипертензивных крыс [1–5]. Метод катетерной радиочастотной абляции почечных нервов начинает использоваться при лечении больных АГ, резистентных к медикаментозной терапии [6]. В экспериментальных исследованиях доказано, что деструкция почечных нервов препятствует развитию почечной или реноваскулярной гипертензии не вследствие нарушения эфферентной иннервации почек, так как перерезка задних корешков на уровне Th₈-L₂ или деафферентация ишемизированной почки (но не здоровой) уменьшает (или предотвращает) развитие АГ [7, 8]. Считается, что афферентация из ишемизированной почки изменяет обмен катехоламинов в структурах гипоталамуса [9], и это изменение приводит к усилению активности сим-

патической нервной системы, играющей основную роль в развитии АГ [10].

Если длительная афферентация из почки с клипированной почечной артерией способствует усилению активности симпатической нервной системы, то возникает вопрос о том, каким образом осуществляется это усиление и почему эта афферентация не приводит к такому хорошо известному феномену, как развитие адаптации висцеральных систем [11]. Возможно, что одним из факторов, обеспечивающих функциональную значимость длительной афферентации из ишемизированной почки, является состояние артериального барорецепторного рефлекса. Проверке этого предположения и посвящена настоящая работа.

Материалы и методы

Эксперименты были поставлены на лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г. Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде. Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом центра

и получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010).

Опыты проводились на модели «две почки — один зажим». Контролем служила группа ложнооперированных крыс. Доступ к левой почке осуществлялся через разрез, произведенный на спине наркотизированной крысы (комбинированный наркоз: оксибутират Na 1–1,5 г/кг внутривентрально и ингаляция севофлурана) левее и параллельно позвоночнику вниз от начала реберной дуги. Почка и ее сосудистый пучок аккуратно освобождались от прилегающих тканей, выделялась почечная артерия, и на нее устанавливался зажим калибром 0,30 мм (Kent Scientific Corporation). Рана обрабатывалась порошком бицилина-5 (ОАО «Синтез») и послойно зашивалась. Ложно-оперативное вмешательство проводилось аналогично, но без постановки зажима. Зажим на левую почку был поставлен 35 крысам, ложнооперированная группа включала 8 животных.

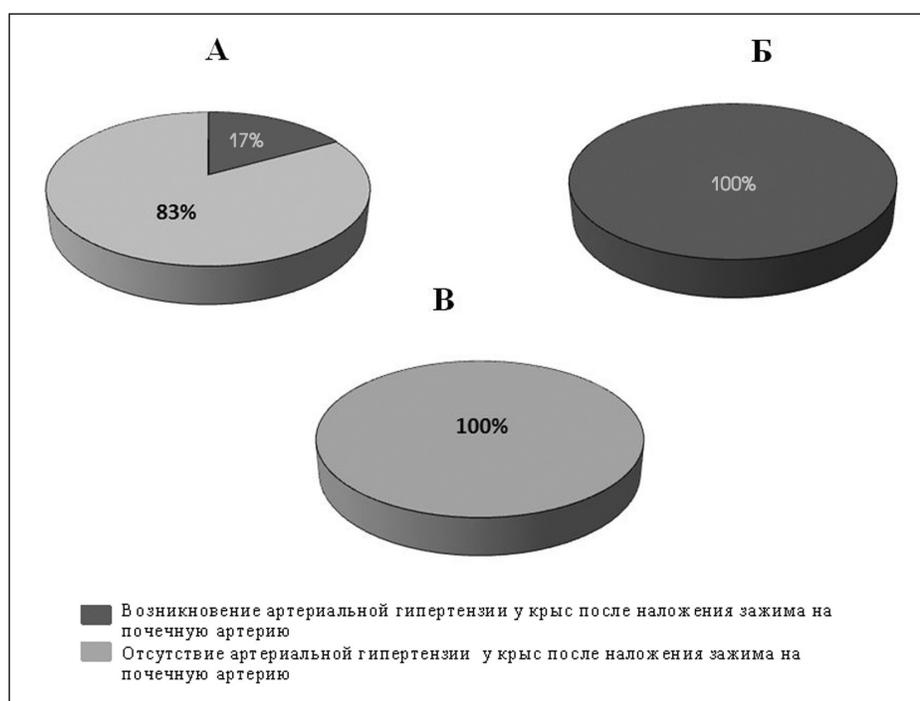
Контроль за развитием гипертензии у бодрствующих животных проводили каждую неделю в течение двух месяцев с использованием компьютерной программы Chart на NIBP системе неинвазивного измерения кровяного давления (ADInstruments), включающей ML125 NIBP контроллер, MLT125R датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Данная система позволяет регистрировать систолическое артериальное давление (САД) на хвостовой артерии крысы.

Через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию из 35 крыс отбирались животные, у которых за этот период не развилась реноваскулярная гипертензия. У 8 крыс осуществлялась двусторонняя денервация основных барорецепторных зон по следующей методике: под комбинированным наркозом (эмульсия пропофола 100 мг/кг внутривентрально и ингаляция севофлурана) аортальные барорецепторы денервировались пересечением шейного симпатического ствола на уровне C₂ и аортального нерва на уровне C₃, каротидные барорецепторы денервировались обработкой бифуркации сонной артерии насыщенным раствором фенола (600 мг фенола на 10 мл физиологического раствора). Затем у этих крыс в течение 8 недель (1 раз в неделю) осуществлялось неинвазивное измерение САД.

В отдельной серии опытов 7 крысам проводилась двусторонняя сино-каротидно-аортальная бароденервация за 1 неделю до наложения зажима на левую почечную артерию. Контролем для этой группы были 17 крыс с двусторонней денервацией барорецепторных зон без клипированной почечной артерии. В этих группах неинвазивный контроль АД осуществлялся 1 раз в неделю в течение 8 недель.

Результаты измерений, обработанные программой Excel, представлены в виде «среднее ± ошибка». Сравнение средних значений проводилось по *t*-критерию Стьюдента.

Рисунок 1. Вероятность развития реноваскулярной гипертензии у крыс с интактными барорецепторными зонами (А); после денервации барорецепторных зон, предшествующей клипированию почечной артерии (Б); после денервации барорецепторных зон, проведенной через 8 недель после клипирования почечной артерии (В)



Результаты

Исходное САД, измеренное перед наложением зажима на левую почечную артерию, в опытной группе крыс с интактными механорецепторными зонами было 124 ± 9 мм рт. ст. (в контрольной группе — 131 ± 4 мм рт. ст.). Через 1–4 недели после наложения зажима на левую почечную артерию реноваскулярная гипертензия развилась только у 6 из 35 крыс с интактными барорецепторными зонами, и величина САД у них составила 166 ± 16 мм рт. ст. Таким образом, вероятность развития АГ у крыс с интактными механорецепторными зонами при наложении зажима на почечную артерию — 17 % (рис. 1).

Как отмечено ранее, у 29 из 35 крыс с интактными механорецепторными зонами наложение зажима на левую почечную артерию не вызвало развития АГ, и к 8-й неделе наблюдения САД у них составило 117 ± 9 мм рт. ст. Восемь из этих 29 крыс через 8 недель после клипирования почечной артерии была проведена двусторонняя денервация основных механорецепторных зон. Через 1 неделю после бароденервации не отмечалось существенного повышения АД, САД составило 129 ± 8 мм рт. ст. (рис. 2). К концу наблюдений (16-я неделя после наложения зажима на левую почечную артерию, 8-я неделя после бароденервации) САД было 120 ± 11 мм рт. ст., что существенно не отличалось от его исходного значения (рис. 2).

В группе крыс, у которых денервация механорецепторных зон предшествовала наложению зажима на почечную артерию, исходное САД составило 128 ± 10 мм рт. ст. Процедура денервации основных механорецепторных зон вызывала у этих крыс подъем АД до 158 ± 7 мм рт. ст. Однако длительность этой гипертензии не превышала двух дней, и затем АД нормализовалось. Последующее наложение зажима этим крысам вызывало быстрое (в течение 1 недели) развитие устойчивой гипертензии у всех животных (рис. 2). В данной группе животных вероятность развития реноваскулярной гипертензии была 100 % (рис. 1). Через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию САД составило 164 ± 15 мм рт. ст. (рис. 2).

Обсуждение

Явление адаптации висцеральных органов к длительному раздражению афферентных систем является известным феноменом. На различных уровнях центральной нервной системы во всех случаях применение повторных стимулов, наносимых с определенной частотой, приводит к постепенному уменьшению специфических ответов. Если подвергать длительному непрерывному раздражению

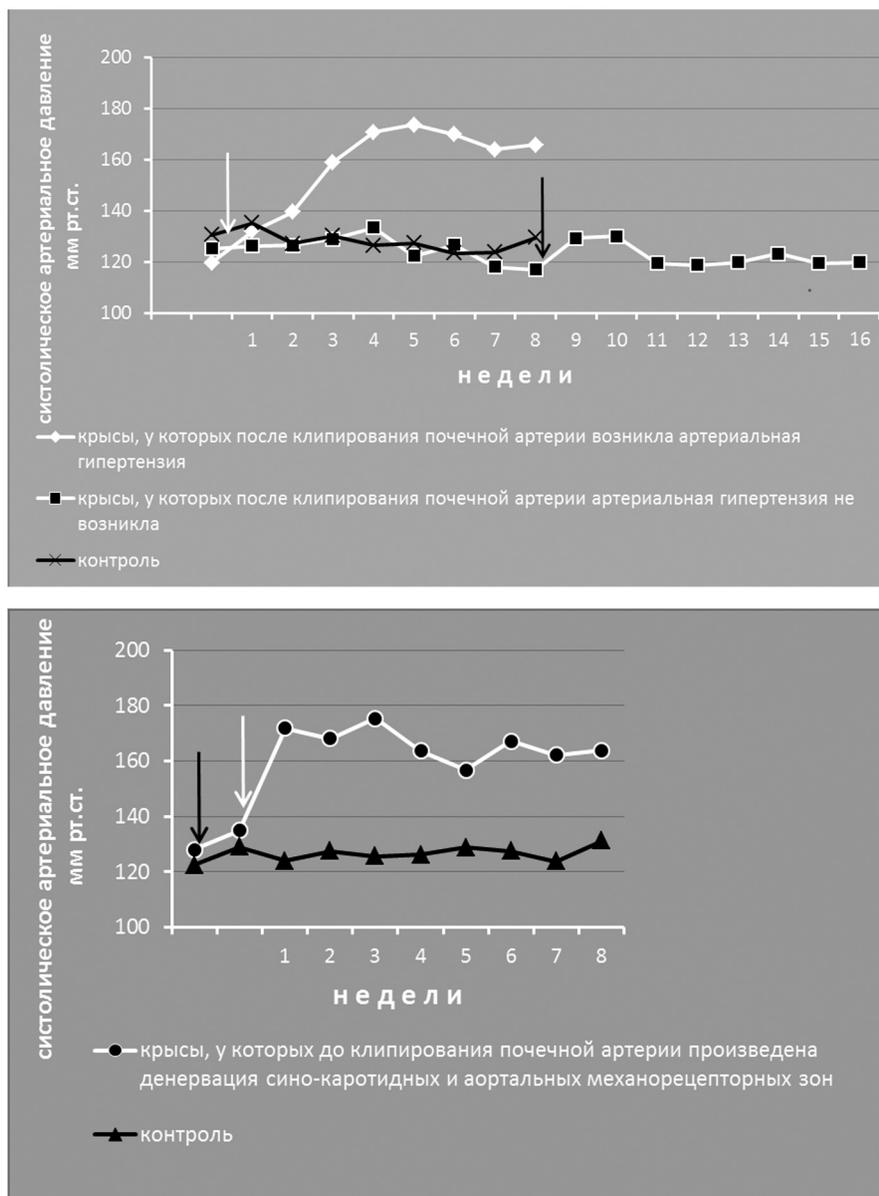
механорецепторы какой-либо рефлексогенной зоны, возникшее повышение АД возвращается к исходным величинам намного раньше, чем прекращается раздражение механорецепторов [11].

Длительное время существовало мнение, что активация ренин-ангиотензиновой системы при ишемии почки лежит в основе развития реноваскулярной гипертензии [12, 13]. Однако эффективность деструкции почечных нервов в предотвращении этого вида гипертензии неизбежно ставит вопрос о роли симпатической нервной системы в развитии заболевания [14]. Известно, что у животных с реноваскулярной гипертензией увеличена концентрация норадреналина в плазме крови [15, 16]. Наблюдения, проведенные в нашей лаборатории [17, 18], показали, что электрическая активность симпатического нерва у крыс с реноваскулярной гипертензией линии Wistar больше по амплитуде, чем биоэлектрическая активность контрольных крыс. У крыс с АГ в модели «две почки — один зажим» анализ variability сердечного ритма подтвердил увеличение активности симпатической нервной системы. По мнению A. Stella и соавторов (1987), усиление активности симпатической нервной системы у животных с реноваскулярной гипертензией обусловлено активацией механо- и хеморецепторов почки [19]. Возникает естественный вопрос: как сочетается длительная афферентация из почки с адаптацией висцеральных систем в развитии реноваскулярной гипертензии?

Традиционно барорецепторный рефлекс относят к основным механизмам кратковременной регуляции АД. При изменении растяжения стенок сосудов крупных артерий сигналы с барорецепторов поступают в вазомоторный центр головного мозга, и реакция сердечно-сосудистой системы, направленная на стабилизацию уровня АД, развивается в течение нескольких секунд. За последние годы появились данные о том, что артериальный барорецепторный рефлекс принимает участие не только в кратковременной, но и в длительной регуляции АД [20, 21]. При этом известно, что у людей с гипертонической болезнью, а также у животных с моделированной гипертензией артериальный барорефлекс подавлен [20, 23].

Известно, что наблюдается обратная корреляция между исходной величиной артериального барорецепторного рефлекса и степенью повышения АД после клипирования почечной артерии [20, 21]. Как показали наши эксперименты и ранее проведенные наблюдения [20], в группе крыс с денервированными барорецепторными зонами уже через 1 неделю после стеноза почечной артерии реноваскулярная гипертензия развивалась у 100 % животных, тогда

Рисунок 2. Динамика изменения артериального давления после наложения зажима на левую почечную артерию



Примечание: белая стрелка — момент постановки зажима на почечную артерию; черная стрелка — момент денервации сино-каротидных и аортальной механорецепторных зон.

как в группе крыс с интактными барорецепторными зонами наложение зажима на почечную артерию вызывало развитие реноваскулярной гипертензии только у 17 % животных в течение 1–4 недель (рис. 1, 2). Эти наблюдения позволяют высказать предположение, что в адаптации висцеральных систем при длительной афферентации принимают участие барорецепторные рефлекс и их ослабление (факторами, обеспечивающими повышение АД при пережатии почечной артерии, или деструкцией сино-каротидно-аортальных зон) приводит к угнетению этой адаптации. Необходимо при этом отметить, что если денервация барорецепторных

зон проведена крысам с нормальным уровнем АД через 8 недель после стеноза почечной артерии, то она не приводит к существенным изменениям САД (рис. 1, 2). Это согласуется с исследованиями авторов, которые в опытах на крысах с развившейся гипертензией (реноваскулярная гипертензия в модели «две почки — один зажим»), спонтанная гипертензия также не наблюдали дополнительного роста уровня среднего АД после сино-аортальной денервации [23]. Вероятно, отсутствие гипертензии через 8 недель после перевязки почечной артерии свидетельствует о том, что адаптация системы кровообращения к афферентации уже произошла, и де-

нервация механорецепторных зон крупных сосудов в этих условиях не изменяет этого процесса.

Заключение

Проведенные исследования позволяют высказать предположение, что отсутствие гипертензии через 8 недель после клипирования почечной артерии свидетельствует о том, что адаптация системы кровообращения к длительной афферентации из почки уже произошла, и денервация механорецепторных зон крупных сосудов в этих условиях не приводит к изменению этого процесса. В то же время предварительное нарушение артериального барорецепторного рефлекса способствует нарушению феномена адаптации висцеральных систем к афферентному воздействию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

- Weinstock M., Gorodetsky E., Kalman R. Renal denervation prevents sodium retention and hypertension in salt-sensitive rabbits with genetic baroreflex impairment // *Clin. Sci.* — 1996. — Vol. 90, № 4. — P. 287–293.
- Kline R.L., Kelton P.M., Mercer P.F. Effect of renal denervation on the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1978. — Vol. 56, № 5. — P. 818–822.
- Kline R.L., Denton K.M., Anderson W.P. Effect of renal denervation on the development of cellophane-wrap hypertension in rabbits // *Clin. Exp. Hypertens.* — 1986. — Vol. 8, № 8. — P. 1327–1342.
- Vari R.C., Freeman R.H., Davis J.O. et al. Role of renal nerves in rats with low-sodium, one-kidney hypertension // *Am. J. Physiol.* — 1986. — Vol. 250, № 2, Pt. 2. — P. H189–H194.
- Norman R.A., Murphy W.R., Dzieliak D.J. et al. Role of the renal nerves in one-kidney, one clip hypertension in rats // *Hypertension.* — 1984. — Vol. 6, № 5. — P. 622–626.
- Емельянов И.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. и др. Резистентная артериальная гипертензия / Под ред. Е.В. Шляхто. — СПб., 2012. — 117 с. / Yemelyanov I.V., Zvartau N.E., Konradi A.O. et al. Resistant arterial hypertension / Ed. by E.V. Shlyakhto. — St Petersburg, 2012. — 117 p. [Russian].
- Wyss J.M., Donovan M.K. A direct projection from the kidney to the brainstem // *Brain Res.* — 1984. — Vol. 298, № 1. — P. 130–134.
- Wyss J.M., Aboukarsh N., Oparil S. Sensory denervations of the kidney attenuates renovascular hypertension in the rat // *Am. J. Physiol.* — 1986. — Vol. 250, № 1, Pt. 2. — P. H82–H86.
- 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, № 3. — P. 369–373.
- Osborn J.W. Hypothesis: set-points and long-term control of arterial pressure. A theoretical argument for a long-term arterial pressure control system in the brain rather than the kidney // *Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.* — 2005. — Vol. 32. — P. 384–393.
- Черниговский В.Н. Часть 5. Привыкание (адаптация) и поведение висцеральных систем. Избранные труды. — СПб.: Наука, 2007. — С. 431–460. / Chernigovsky V.N. Part 5. Addictive (adaptation) and visceral behavior of visceral systems. Selected works. — St Petersburg: Science, 2007. — P. 431–460 [Russian].
- Kopp U.C., Buckley-Bleiler R.L. Impaired renorenal reflexes in two-kidney, one clip hypertensive rats // *Hypertension.* — 1989. — Vol. 14, № 4. — P. 445–452.
- Wagner C., Hinder M., Krämer B.K. et al. Role of renal nerves in the stimulation of the renin system by reduced renal arterial pressure // *Hypertension.* — 1999. — Vol. 34, № 5. — P. 1101–1105.
- Abboud F.M. The sympathetic system in hypertension. State-of-the-art review // *Hypertension.* — 1982. — Vol. 4, suppl II. — P. II-208–II-225.
- 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, № 5. — P. 477–482.
- Robertson J.I., Morton J.J., Tillman D.M. et al. The pathophysiology of renovascular hypertension // *J. Hypertens.* — 1986. — Vol. 4, № 4. — P. S95–S103.
- Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Рубанова Н.С. Симпатическая активность и вариабельность сердечного ритма при экспериментальной реноваскулярной гипертензии у крыс с интактными и денервированными барорецепторными зонами // Бюлл. ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. — 2011. — № 3. — С. 31–37. / Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Rubanova N.S. Sympathetic activity and heart rate variability during experimental renovascular hypertension in intact and sino-aortic denervated rats // *Bulletin of the Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre [Bulletin FCSKE imeni V.A. Almazova].* — 2011. — № 3. — P. 31–38 [Russian].
- Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М. и др. Соматосимпатический рефлекс у крыс с разными моделями артериальной гипертензии // *Росс. физиол. журн.* — 2011. — Т. 97, № 5. — С. 498–508. / Tsyrlin V.A., Kuzmenko N.V., Pliss M.G. et al. Somatosympathetic reflex in rats with various models of arterial hypertension // *Russian Physiology Journal [Rossiyskiy Fisiologicheskii Zhurnal].* — 2011. — Vol. 97, № 5. — P. 498–508 [Russian].
- Stella A., Golin R., Genovesi S., Zanchetti A. Renal reflexes in the regulation of blood pressure and sodium excretion // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 65, № 8. — P. 1536–1539.
- Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Участие артериального барорецепторного рефлекса в долговременной регуляции артериального давления // *Артериальная гипертензия.* — 2009. — Т. 15, № 6. — С. 679–682. / Tsyrlin V.A., Kuzmenko N.V., Pliss M.G. Baroreceptor reflex role in blood pressure long-term regulation // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2009. — Vol. 15, № 6. — P. 679–682 [Russian].
- Шляхто Е.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Барорецепторный рефлекс и долговременная регуляция артериального давления. — СПб., 2011. — 153 с. / Shlyakhto E.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G. Baroreceptor reflex and the long-term regulation of blood pressure. — St Petersburg, 2011. — 153 p. [Russian].
- Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. — СПб.: ООО «Медицинское издательство», 2008. — 312 с. / Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Tsyrlin V.A. The autonomic nervous system and arterial hypertension. — St Petersburg: ООО «Medical publishing house», 2008. — 312 p. [Russian].
- Rodrigues M.C., Campagnole-Santos M.J., Machado R.P. et al. Evidence for a role of AT (2) receptors at the CVLM in the cardiovascular changes induced by low-intensity physical activity in renovascular hypertensive rats // *Peptides.* — 2007. — Vol. 28, № 7. — P. 1375–1382.