

К механизму повышения артериального давления при пережатии почечной артерии у крыс линии Wistar

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

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

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

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

Резюме

Цель исследования. На крысах-самцах линии Wistar массой 250-300 граммов была предпринята попытка проанализировать механизмы, обуславливающие активацию симпатической нервной системы и повышение артериального давления (АД) при вазоренальной гипертензии. **Материалы и методы.** В экспериментах на животных с интактными почечными нервами и с денервированной ишемизированной почкой в течение 8 недель после наложения зажима на почечную артерию (ПА) наблюдали развитие реноваскулярной гипертензии, изменение величины межсистолического интервала и компонентов вариабельности сердечного ритма. Через 8 недель после наложения зажима на ПА гипертензивным крысам с денервированной ишемизированной почкой была проведена денервация обеих почек, и в течение 6 недель велось наблюдение за изменением уровня АД. **Результаты.** Показано, что денервация ишемизированной почки, хотя и снижает активность симпатической нервной системы, не предотвращает развития реноваскулярной гипертензии. В то же время денервация обеих почек у крыс с устойчивой реноваскулярной гипертензией нормализует уровень АД. **Выводы.** Высказано предположение, что основное значение в повышении активности симпатической нервной системы при ишемии почки имеет усиление афферентного потока из ее структурных образований.

Ключевые слова: реноваскулярная гипертензия, почечные нервы, активность симпатической нервной системы, вариабельность сердечного ритма.

Speculations on blood pressure increase mechanisms in renal artery clipped Wistar rats

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

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, Department of Experimental and Clinical Pharmacology of the Experimental Medicine Institute, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: kuzmenko@niiekf.ru (Natalia V. Kuzmenko, PhD of Biology Science, Senior Researcher at the Department of Experimental and Clinical Pharmacology of the Experimental Medicine Institute at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Objective. To examine the mechanisms underlying the activation of the sympathetic nervous system and blood pressure elevation in renovascular hypertension in the male Wistar rats weighing 250–300 g. **Design and methods.** We observed the development of renovascular hypertension, beat-to-beat interval and heart rate variability in animals with intact renal nerves and denervated ischemic kidney for 8 weeks after renal artery clamping. Eight weeks later after renal artery clamping in hypertensive rats with denervated ischemic kidney, both-sided renal denervation was performed, and blood pressure was monitored for 6 weeks. **Results.** Although the ischemic kidney denervation reduces the activity of the sympathetic nervous system, it does not prevent renovascular hypertension development. However, both-sided renal denervation leads to the normalization of blood pressure in the rats with stable renovascular hypertension. **Conclusion.** We suggest that increased afferent flow from structural formations of the ischemic kidney plays an important role for the increased sympathetic nervous system activity.

Key words: renovascular hypertension, renal nerves, sympathetic activity, heart rate variability.

Статья поступила в редакцию 23.05.2013, принята к печати 18.06.2013.

Введение

Механизм повышения артериального давления (АД) при сужении почечной артерии (ПА) в модели «две почки — один зажим» обсуждается длительное время. Не вызывает сомнения, что существенную роль в вазоренальной гипертензии играет повышение активности симпатической нервной системы [1–3]. Однако механизмы, обуславливающие усиление этой активности, не установлены. С одной стороны, J.I. Robertson et al. (1986) отметили, что сужение ПА приводит к уменьшению кровотока через юкстагломерулярные нефроны, увеличению содержания ренина и, соответственно, усиленному образованию ангиотензина II [4]. Последнему и отводится существенная роль в возникновении гипертензии. Ангиотензин II не только непосредственно влияет на соответствующие рецепторы сосудов, но и оказывает нейротропное действие. В ряде структур мозга, в частности, ростральном отделе вентролатеральной части продолговатого мозга отмечена Fos-подобная и фенилэтаноламин N-метилтрансферазная экспрессия иммунореактивности нейронов, что свидетельствует об усилении функциональной активности адренергических систем мозгового ствола, осуществляющих регуляцию кровообращения. Аналогичное действие оказывает и ангиотензин II при внутримозговом введении [5].

Причина повышения активности симпатической нервной системы может быть объяснена и другими обстоятельствами. Предполагается, что существенную роль в возникновении вазоренальной гипертензии имеет афферентация из ишемизированной почки [6]. J.M. Wyss и M.K. Donovan (1984) обнаружили, что ряд афферентных волокон почечного нерва (порядка 8 %) непосредственно проецируются в продолговатый мозг [7]; также доказано [8], что перерезка задних корешков на уровне Th₈–L₂ или деафферентация ишемизированной почки (но не

здоровой) уменьшает (или предотвращает) развитие артериальной гипертензии (АГ). Считается [9], что именно афферентация из ишемизированной почки и изменяет обмен катехоламинов в структурах мозга.

Цель нашего исследования заключалась в попытке проанализировать механизмы, обуславливающие активацию симпатической нервной системы и повышение АД при вазоренальной гипертензии. С этой целью на крысах линии Wistar после дозированного пережатия ПА осуществлялось измерение АД и активности симпатической нервной системы в условиях интактных и перерезанных почечных нервов.

Материалы и методы

Работа была проведена на лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 граммов. Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде.

Исследование реноваскулярной гипертензии проводилось на модели «две почки — один зажим». Контролем служила группа ложно-оперированных крыс. Операция по клипированию левой ПА [с установкой зажима калибром 0,30 мм (Kent Scientific Corporation) на артерию] и ложно-оперативное вмешательство проводились в аналогичных условиях, но в группе ложно-оперированных животных зажим на ПА не накладывался. Доступ к левой почке осуществлялся через разрез, произведенный на спине наркотизированной крысы (комбинированный наркоз: оксибутират Na 1–1,5 г/кг внутривенно и ингаляция севофлурана) левее и параллельно позвоночнику вниз от начала реберной дуги. Почка и ее сосудистый пучок аккуратно освобождались от прилегающих тканей. После выделения ПА и наложения зажима рана обрабатывалась порошком бициллина-5 (ОАО «Синтез», Россия) и послойно зашивалась. Зажим на левую почку был поставлен

39 крысам, ложно-оперированная группа включала 8 животных.

Контроль за развитием гипертензии у бодрствующих животных проводил 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 АД на хвостовой артерии крысы и межсистолический интервал (МСИ).

Для оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы каждую неделю (в течение 8 недель) проводился спектральный анализ variability сердечного ритма. Для проведения анализа отбирали «короткие» записи пульсаций продолжительностью в 1 минуту. С помощью математических методов, принятых Североамериканским обществом электростимуляции и электрофизиологии [10], был сделан расчет в $\text{мс}^2/\text{Гц}$ низкочастотной части спектра (НЧ: 0,15–0,80 Гц), используемой как маркер активности симпатической нервной системы, и высокочастотной части спектра (ВЧ: 0,8–2,5 Гц), характеризующей вагусную (парасимпатическую) активность. По соотношению НЧ/ВЧ оценивали симпато-вагусный баланс в регуляции работы сердца.

В отдельной группе наблюдений 8 крысам предварительно проводилась денервация левой почки, на артерию которой затем накладывали зажим по описанной выше методике. Процедура денервации и клипирования ПА осуществлялась под комбинированным наркозом (оксибутират Na 1–1,5 г/кг внутривенно и ингаляция севофлурана). Почка декапсулировалась, почечные нервы разрушались обработкой сосудистого пучка почки насыщенным раствором фенола (600 мг фенола на 10 мл физиологического раствора), сразу же после этого на артерию денервированной почки накладывали зажим 0,30 мм. Вторая почка оставалась интактной.

Через 8 недель после наложения зажима на ПА и наблюдения за динамикой АД крысы с денервированной левой почкой, у которых развивалась АГ, повторно оперировались, и этим животным проводилась денервация другой почки, на артерию которой зажим не накладывался. После этого еще в течение 6 недель осуществляли контроль за изменением АД.

Результаты измерений представлены в виде «среднее $\pm$ ошибка». Сравнение средних значений проводилось по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты

Исходные показатели кровообращения — АД, МСИ, вариабельность сердечного ритма — между двумя опытными (с иннервированной и денервированной левой почкой) и контрольной (где зажим на ПА не накладывался) группами не различались.

Через 1–3 недели после постановки зажима на ПА у крыс с интактными почечными нервами АД начинало повышаться (рис.). Через 8 недель после постановки зажима у 15 из 39 животных возникла стабильная реноваскулярная гипертензия (систолическое АД составило $172,4 \pm 24,8$ мм рт. ст.). Таким образом, вероятность развития гипертензии в этой группе крыс составила 38 %.

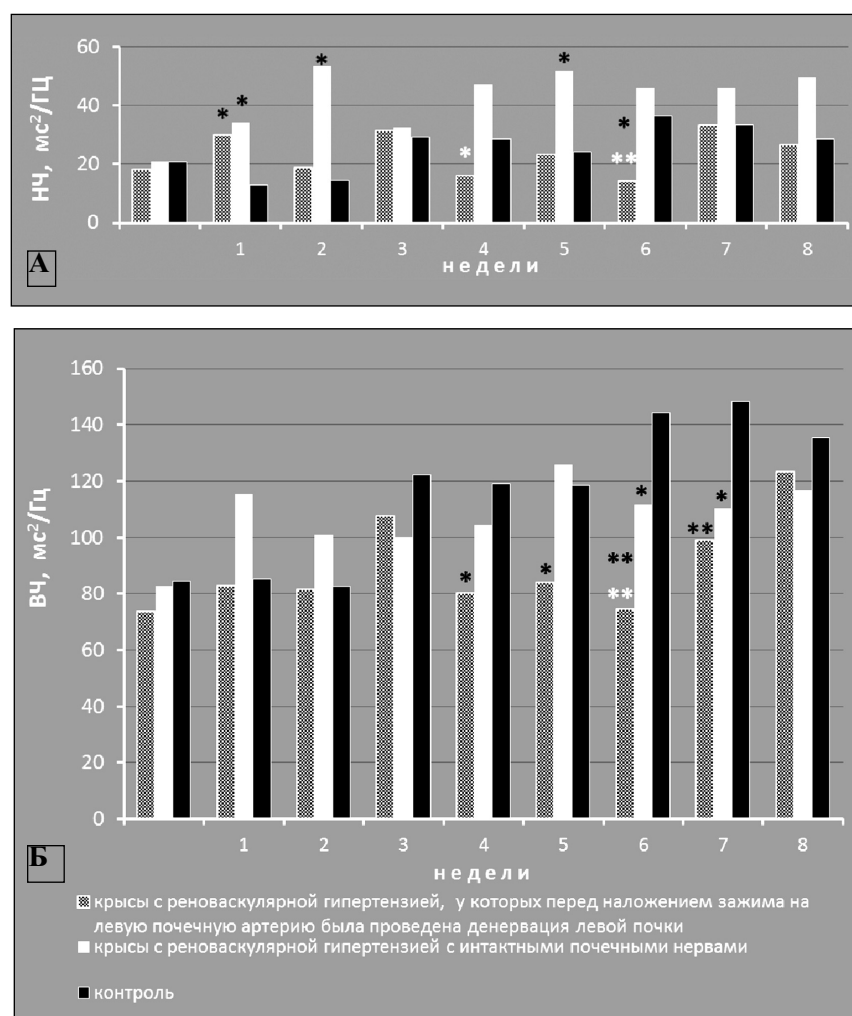
В опытной группе у крыс с предварительно денервированной левой почкой через 2–4 недели после наложения зажима АД также начинало повышаться, и через 8 недель наблюдения стойкая реноваскулярная гипертензия (с уровнем систолического АД $168,1 \pm 22,0$ мм рт. ст.) развилась у 6 крыс, то есть у 75 % животных.

Анализ динамики МСИ показал, что у крыс с интактными почечными нервами, у которых развилась вазоренальная гипертензия, через 1–2 недели после наложения зажима на левую ПА возникла брадикардия (МСИ составил $157,5 \pm 9,7$ мс, в контрольной группе — $145,7 \pm 8,6$ мс, $p < 0,05$). В группе крыс с предварительно денервированной почкой через 8 недель после наложения зажима МСИ составил $178,7 \pm 14,47$ мс, что было больше ($p < 0,05$), чем у гипертензивных крыс с интактными почечными нервами ($156,2 \pm 10,2$ мс).

Анализ вариабельности МСИ показал, что у крыс, у которых развилась вазоренальная гипертензия, через 1 неделю после наложения зажима (независимо от того, была иннервирована или денервирована левая почка) наблюдалось существенное увеличение НЧ компонента и значительное смещение симпато-вагусного баланса в сторону усиления симпатической активности (рис.). НЧ компонент составил $34,05 \pm 17,42$ $\text{мс}^2/\text{Гц}$ в группе гипертензивных крыс с интактными почечными нервами и $30,03 \pm 13,140$ $\text{мс}^2/\text{Гц}$ у гипертензивных крыс с денервированной ишемизированной почкой, что больше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе ($13,01 \pm 3,27$ $\text{мс}^2/\text{Гц}$). При этом соотношение НЧ/ВЧ составило $0,28 \pm 0,11$ в группе гипертензивных крыс с интактными почечными нервами и $0,37 \pm 0,14$ у гипертензивных крыс с денервированной почкой, что больше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе ($0,16 \pm 0,04$).

Через 2 недели после наложения зажима на ПА в группе крыс с интактными почечными нервами, у которых развилась АГ, НЧ компонент со-

Рисунок. Динамика изменения низкочастотного (А) и высокочастотного (Б) компонентов variability сердечного ритма после наложения зажима на левую почечную артерию



Примечание: НЧ — низкочастотный компонент; ВЧ — высокочастотный компонент; ** — $p < 0,01$; * — $p < 0,05$ значимость различий по сравнению с контрольной группой; ** — $p < 0,01$; * — $p < 0,05$ значимость различий по сравнению с группой животных с интактными почечными нервами.

ставил $53,70 \pm 47,15$ $\text{мс}^2/\text{Гц}$, что ($p < 0,05$) больше, чем у контрольных животных ($14,26 \pm 4,62$ $\text{мс}^2/\text{Гц}$). При этом соотношение НЧ/ВЧ в группе крыс с интактными почечными нервами было $0,46 \pm 0,36$, что значительно больше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе ($0,17 \pm 0,04$). Тенденция к смещению симпато-вагусного баланса в сторону усиления активности симпатической нервной системы сохранялась у крыс с интактными почечными нервами весь период наблюдений. Через 5 недель после наложения зажима НЧ компонент составил $51,71 \pm 31,05$ $\text{мс}^2/\text{Гц}$ (у контрольных животных — $24,16 \pm 9,63$ $\text{мс}^2/\text{Гц}$). Через 8 недель после наложения зажима на ПА крысам с иннервированной почкой ВЧ компонент был существенно подавлен и составил $110,08 \pm 33,91$ $\text{мс}^2/\text{Гц}$, что меньше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе ($148,34 \pm 22,25$ $\text{мс}^2/\text{Гц}$) (рис.).

В группе крыс с предварительно перерезанными почечными нервами и развившейся реноваскулярной гипертензией изменения НЧ и ВЧ имели различный характер. НЧ был увеличен только через 1 неделю после постановки зажима на ПА, когда гипертензия еще не развилась. Через 8 недель при развившейся вазоренальной гипертензии величина НЧ не отличалась от показателей в контрольной группе (рис.).

Анализ ВЧ компонента variability сердечного ритма в группе гипертензивных крыс с денервированной ишемизированной почкой показал, что в течение 1–3 недель после наложения зажима на ПА ВЧ компонент не отличался от контрольной группы. Через 4–8 недель после наложения зажима ВЧ компонент был значительно ниже, чем у контрольных животных (рис.).

Денервация второй почки, проведенная гипертензивным крысам с денервированной ишемизи-

рованной почкой через 8 недель после наложения зажима на ПА, приводила к нормализации уровня АД (до $119,4 \pm 6,2$ мм рт. ст.) у трех из 5 животных. Однако через 3 недели после двусторонней денервации почек гипертензия восстановилась у двух крыс. У одной крысы АД оставалось нормальным все 6 недель наблюдения.

Обсуждение

Известно [4], что после перевязки ПА через юктагломерулярные нефроны уменьшается кровоток и в почке резко увеличивается содержание ренина. Увеличенное количество образовавшегося ангиотензина II поддерживает давление в почечных сосудах дистальнее стеноза и обеспечивает фильтрацию жидкости. При этом ангиотензин II, попадая в кровь и проходя через гематоэнцефалический барьер, активирует AT_1 -рецепторы в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, усиливает висцеро-симпатические рефлексy, что приводит к активации симпатической нервной системы [11, 12].

Хотя роль ангиотензина II в возникновении и поддержании вазоренальной гипертензии не отвергается, механизм усиления симпатической нервной системы под влиянием ангиотензина II рядом авторов представляется иным. Существует мнение [13], что поддержание реноваскулярной гипертензии связано с функционированием центральных ангиотензинзависимых нейрогенных механизмов, которые осуществляют свое влияние через афферентные нервы почек. Так как при данной модели гипертензии денервация почек приводит к нормализации уровня АД, так же как и введение клонидина, агониста центральных α_2 -адренергических рецепторов, это предположение имеет право на существование.

Известно, что билатеральная денервация почек через 1 неделю после назначения кроликам высокосолевого диеты устраняла наблюдающееся повышение АД [14]. Показано, что денервация почек препятствует развитию АГ не только при кормлении животных избыточным количеством соли. Билатеральная перерезка почечных нервов сдвигала время развития гипертензии у спонтанно гипертензивных крыс [15] и у крыс с повреждением почек [16]. Так как такой же феномен наблюдается при перерезке задних корешков на уровне Th_8-L_2 или деафферентация ишемизированной почки (но не здоровой) [8], причина этой гипотензии не связана с нарушением эфферентной иннервации почки.

Исходя из этих наблюдений, можно сделать вывод, что действительно уменьшение афферентации

из ишемизированной почки препятствует развитию вазоренальной гипертензии. Однако имеются наблюдения, не позволяющие полностью согласиться с этим утверждением.

В исследованиях на крысах было показано [13], что денервация ишемизированной почки не снижает подъем АД при реноваскулярной гипертензии. В нашей работе мы наблюдали, что денервация почки перед наложением зажима на ПА не предотвращает развитие реноваскулярной гипертензии, а, наоборот, повышает вероятность ее развития с 38 % (у крыс с интактными почечными нервами) до 75 % (у крыс с денервацией ишемизированной почки). При этом следует отметить, что в группе животных с денервацией ишемизированной почки реноваскулярная гипертензия развивалась более медленно (2–4 недели), по сравнению с животными с интактными почечными нервами (1–3 недели).

Проведенный нами анализ вариабельности МСИ показал, что через 1 неделю после наложения зажима на ПА у всех животных наблюдалось существенное увеличение НЧ компонента и значительное смещение симпто-вагусного баланса в сторону симпатической активности. Однако уже ко второй неделе наблюдений НЧ и НЧ/ВЧ компоненты в группе крыс с денервацией ишемизированной почки существенно снижались и далее были близки к контрольным значениям (рис.). Наши результаты согласуются с данными других исследователей [17], которые в опытах на крысах с моделью реноваскулярной гипертензии («две почки — один зажим») наблюдали, что денервация почки, проведенная через 6 недель после наложения зажима на ПА, вызывает существенное снижение концентрации норадреналина в плазме крови. При этом, несмотря на снижение активности симпатической нервной системы, в наших экспериментах АД у животных оставалось повышенным. В то же время в группе крыс с интактными почечными нервами реноваскулярная гипертензия сопровождалась тенденцией к увеличению НЧ компонента и смещению симпто-вагусного баланса в сторону симпатической активности.

Как показали наши наблюдения, после денервации обеих почек повышенное АД нормализуется, хотя у двух крыс АГ восстановилась через три недели после перерезки почечных нервов. Несомненно, гипотензивный эффект денервации почек зависит от того, полностью ли нарушена иннервация почек в результате операции. М.Я. Ратнером (1999) в опытах на кроликах с нейрогенной гипертензией было показано, что на продолжительность гипотензивного

эффекта денервации почек оказывает влияние постепенное восстановление разрушенных нервных связей и соответствующее повышение АД [19]. Повторная денервация почек у животных приводила к нормализации АД, но приблизительно через 3 недели нейрогенная гипертензия восстанавливалась снова. Не исключено, что и в наших наблюдениях восстановление повышенного АД связано с регенерацией почечных нервов.

Как показали наши эксперименты, денервация ишемизированной почки, хотя и снижает активность симпатической нервной системы, не предотвращает развития реноваскулярной гипертензии. Предполагается, что в своем развитии вазоренальная гипертензия имеет три фазы [4]. Во время второй фазы, которая возникает через 3 недели после пережатия ПА, восстановление кровотока в ишемизированной почке или удаление самой почки нормализует повышенное АД. Так как в ишемизированной почке содержание ренина значительно увеличено, возможно, что причиной повышенного АД, несмотря на снижение активности симпатической нервной системы, и является повышение концентрации ангиотензина II, его прямой вазоконстрикторный эффект и образование альдостерона.

Заключение

Результаты наших наблюдений позволяют склониться к заключению, что основное значение в повышении активности симпатической нервной системы при ишемии почки имеет усиление афферентного потока из ее структурных образований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Abboud F.M. The sympathetic system in hypertension. State-of-the-art review // *Hypertension*. — 1982. — Vol. 4, suppl. II. — P. II-208–225.
2. Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension // *Kidney Int.* — 1986. — Vol. 30, № 3. — P. 437–452.
3. 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 sinoaortic denervated rats // *Bulleten of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre [Bulletin FCSKE imeni V.A. Almazova]*. — 2011. — № 3. — P. 31–37 [Russian].

4. Robertson J.I., Morton J.J., Tillman D.M., Lever A.F. The pathophysiology of renovascular hypertension // *J. Hypertens. Suppl.* 1986. — Vol. 4, № 4. — P. 95–103.
5. Jung J.Y., Lee J.U., Kim W.J. Enhanced activity of central adrenergic neurons in two-kidney, one clip hypertension in Sprague-Dawley rats // *Neurosci. Lett.* — 2004. — Vol. 369, № 1. — P. 14–28.
6. Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension // *Kidney Int.* — 1986. — Vol. 30, № 3. — P. 437–452.
7. Wyss J.M., Donovan M.K. A direct projection from the kidney to the brainstem // *Brain Res.* — 1984. — Vol. 298, № 1. — P. 130–134.
8. 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.
9. 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.
10. American Heart Association. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93, № 5. — P. 1043–1065.
11. Head G.A., Burke S.L. Renal and cardiac sympathetic baroreflexes in hypertensive rabbits // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2001. — Vol. 28, № 12. — P. 972–975.
12. Sun H.-J., Li P., Chen W.W. et al. Angiotensin II and angiotensin-(1–7) in paraventricular nucleus modulate cardiac sympathetic afferent reflex in renovascular hypertensive rats // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, № 12. — P. e52557.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Katholi R.E., Whitlow P.L., Winternitz S.R., Oparil S. Importance of the renal nerves in established two-kidney, one clip Goldblatt hypertension // *Hypertension*. — 1982. — Vol. 4, № 3. — P. 166–174.
18. Kalaitzis C., Touloupidis S., Bantis E. et al. Effects of renal denervation of the contralateral kidney on blood pressure and sodium and eicosanoid excretion in the chronic phase of two-kidney, one-clip renovascular hypertension in rats // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2005. — Vol. 39, № 1. — P. 15–20.
19. Ратнер М.Я. Влияние денервации почек на экспериментальную нейрогенную гипертонию // *Нефрология и диализ*. — 1999. — Т. 1, № 1. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=3229> / Ratner M.Y. Influence of the kidney denervation on the experimental neurogenic hypertension // *Nephrology and dialysis*. — 1999. — Vol. 1, № 1. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.nephro.ru/magazine/article.php?id=3229>.