

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-091

Нейрофизиологическое обоснование гипотезы Г. Ф. Ланга о возникновении гипертонической болезни

Е. В. Шляхто^{1, 2}, В. А. Цырлин¹,
Н. В. Кузьменко^{1, 2}, М. Г. Плисс^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
20.08.21 и принята к печати 09.10.21.

Резюме

Настоящая статья представляет собой анализ современных данных о морфологической, функциональной и нейрохимической организации центральных механизмов регуляции кровообращения, нарушение которых может являться причиной развития гипертонической болезни. Приводятся сведения, указывающие на справедливость гипотезы Г. Ф. Ланга о том, что длительный эмоциональный стресс приводит к нарушению нейрональной активности структур гипоталамуса. В статье описаны морфологические связи гипоталамуса с нейронами вентролатеральной области продолговатого мозга и структурами спинного мозга, обеспечивающие нейрогенный тонус сосудов. Представлены доказательства конвергенции аксонов нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса на преганглионарные нейроны спинного мозга. Рассматриваются нейрохимические процессы в вазомоторном центре продолговатого мозга, указаны морфологические изменения преганглионарных симпатических нейронов при экспериментальной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипоталамус, вазомоторный центр, преганглионарные симпатические нейроны, глутамат

Для цитирования: Шляхто Е. В., Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Нейрофизиологическое обоснование гипотезы Г. Ф. Ланга о возникновении гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):499–508. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-499-508

Neurophysiological justification of the G. F. Lang hypothesis about the occurrence of essential hypertension

E. V. Shlyakhto^{1,2}, V. A. Tsyrlin¹,

N. V. Kuzmenko^{1,2}, M. G. Pliss^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia V. Kuzmenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
15 Parkhomenko avenue, St Petersburg,
194156 Russia.

E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Received 20 August 2021;
accepted 9 October 2021.

Abstract

This article is an analysis of modern data on the morphological, functional and neurochemical organization of the central mechanisms of blood circulation regulation, the violation of which can cause the development of essential hypertension. The data indicating the validity of the hypothesis of G. F. Lang that prolonged emotional stress leads to a violation of the neuronal activity of the hypothalamus structures are presented. The article describes the morphological connections of the hypothalamus with the neurons of the ventrolateral region of the medulla oblongata and the structures of the spinal cord that provide neurogenic vascular tone. The evidence of convergence of axons of neurons of the paraventricular nucleus of the hypothalamus on the preganglionic neurons of the spinal cord is presented. Neurochemical processes in the vasomotor center of the medulla oblongata are considered, morphological changes of preganglionic sympathetic neurons in experimental arterial hypertension are indicated.

Key words: essential hypertension, hypothalamus, vasomotor center, preganglionic sympathetic neurons, glutamate

For citation: Shlyakhto EV, Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Neurophysiological justification of the G. F. Lang hypothesis about the occurrence of essential hypertension. *Arterial'nya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(5):499–508. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-499-508

Введение

В 1922 году Г. Ф. Ланг высказал предположение, что гипертоническая болезнь (ГБ) является самостоятельным заболеванием, не связанным с первичным поражением почек. Причину возникновения заболевания автор ассоциировал с длительным эмоциональным стрессом, нарушением функции высших отделов мозга (в частности, гипоталамуса) и, в конечном счете, активацией симпатической нервной системы [1].

Гипотеза Г. Ф. Ланга была основана на клинических наблюдениях. При этом она вступала в противоречия с существующими представлениями о центральной регуляции кровообращения. Эти пред-

ставления заключались в том, что гипоталамус не является структурой мозга, отвечающей за формирование исходного нейрогенного сосудистого тонуса, так как перерезка мозга дистальнее мамиллярных тел не изменяет исходный уровень артериального давления (АД) [2].

Под стрессорным воздействием понимают любой внешний раздражитель, который вызывает комплекс поведенческих, гемодинамических и нейрогормональных изменений. Применительно к ГБ имеются в виду негативные эмоции. Негативная эмоция приводит к возникновению агрессивно-оборонительной реакции, которая сопровождается выраженным подъемом АД. Интегратором моторных и вегетатив-

ных проявлений эмоциональных реакций является гипоталамус. Электрическое раздражение структур гипоталамуса, вызывающее сдвиги АД, совпадает с интегративными центрами различных поведенческих и эмоционально-выразительных реакций [3].

Если в эксперименте при кратковременной аверсивной нагрузке длительность повышения АД не превышает длительности самого воздействия, то при продолжительном стрессе повышение АД сохраняется и после прекращения эмоциональной нагрузки. В клинических условиях показана связь повышения заболеваемости ГБ в популяциях, подвергающихся стрессорным нагрузкам [2].

Все экспериментальные данные, отрицающие роль гипоталамуса в поддержании исходного нейрогенного тонуса сосудов, были получены в экспериментах на животных с «нормальным» уровнем АД (нормотензивных животных).

За последние годы представления о морфофункциональной организации нервных структур, обеспечивающих центральную регуляцию кровообращения, и, в частности, роли гипоталамуса в этом процессе существенно изменились. Этому способствовали два обстоятельства. Первое связано с усовершенствованием и развитием новых методов, используемых в нейрофизиологических экспериментах. Эти методы включают генетические исследования (анализ распределения протоонкогенного продукта, *c-fos* белка, в мозге экспериментальных животных, применение которых показало, что в состоянии покоя в нервных клетках наблюдается низкая *c-fos* протеинподобная иммунореактивность, которая значительно возрастает при активации нервных клеток), методы изучения внутринейрональных связей (лазер-сканирующая фотостимуляция в парасагиттальных и поперечных срезах), методы анализа антероградных и ретроградных проекций нейронов в разных ядрах центральной нервной системы, методы идентификации нейромедиаторов и рецепторных образований. Второе связано с использованием в экспериментальной практике животных (мышей, крыс) с генетической артериальной гипертензией (АГ) [4–6] в разные жизненные периоды (новорожденных, до развития АГ, и взрослых особей с развитием гипертензии), что позволяет определять причинно-следственные связи между изменением функциональной активности нейронов и повышением АД.

Гипоталамический уровень центральной регуляции кровообращения

До недавнего времени считалось, что непосредственных связей нейронов гипоталамической области (пресимпатических нейронов) с преганглионарными симпатическими нейронами (ПСН) спинного

мозга не существует. Однако в 1976 году С. В. Saper и соавторы [7] описали нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, которые конвергируют не только на нейроны ядра солитарного тракта, ростральные и каудальные вентролатеральные отделы ствола мозга, но и ПСН.

При исследовании химической организации нейронов, участвующих в организации гипоталамо-спинальных путей, использовались комбинированный ретроградный транспорт флуоресцентных красителей и иммуногистохимия для 15 различных предполагаемых нейромедиаторов или их синтетических ферментов [8]. Эксперименты показывали, что различные группы клеток в гипоталамусе вносят свой вклад в спинномозговую проекцию и что каждая из них имеет свои собственные преобладающие химические типы. В паравентрикулярном ядре значительное количество гипоталамо-спинномозговых нейронов окрашивается антисывороткой против аргинина вазопрессина (25–35%), окситоцина (20–25%) и мет-энкефалина (10%) [9]. В дальнейшем было обнаружено, что паравентрикулярное ядро является одной из 5 областей мозга, которые непосредственно связаны с симпатическими нейронами, причем в структуре этого ядра присутствует регионарное представительство и нейроны, связанные с преганглионарными клетками, иннервирующими почечные сосуды, локализованы отдельно от нейронов, иннервирующих сердце [10]. Ряд нейронов паравентрикулярного ядра различаются по своему нейрохимическому составу: имеются нейроны, содержащие окситоцин, вазопрессин, кортикотропин-выделяющий гормон и другие [11, 12]. В дальнейшем было обнаружено 30 нейротрансмиттеров, которые локализованы в нейронах этого ядра [13].

Исследование с использованием транссинаптически транспортируемого вируса псевдобешенства, введенного в надпочечники, подтвердило наличие меченых нейронов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, посылающих аксоны к ПСН [14]. Для доказательства, что вазопрессин является кандидатом на роль нейромедиатора в этом пути, были использованы иммуноцитохимическая идентификация пептида и ретроградная маркировка преганглионарных нейронов. Результаты этих исследований показывают спинально проецирующиеся аксоны нейронов паравентрикулярного ядра с терминальными варикозными изменениями. Волокна вазопрессина были обнаружены вблизи дендритов и сомы преганглионарных нейронов. Предполагается, что аксоны, происходящие из нейронов паравентрикулярного ядра, могут оказывать прямое влияние на симпатические нейроны и что вазопрессин является возможным нейромедиатором, участвующим в этом процессе.

Особенностью структурной организации гипоталамуса является наличие обильных внутригипоталамических связей. Даже небольшие очаги разрушения в гипоталамусе вызывают обильную дегенерацию во всех областях гипоталамуса. По существу, большинство волокон, проходящих через ту или иную часть гипоталамуса, находится в синаптическом контакте со всеми нейронами, с которыми они соприкасаются [15]. Следовательно, возбуждение от гипоталамуса распространяется в любом направлении, образуя большое количество замкнутых самовозбуждающихся цепей. Соответственно, в условиях эмоционального напряжения, обусловленного, в частности, активацией соответствующих «эмоциогенных» зон гипоталамуса, происходит активация нейронов паравентрикулярного ядра. Нейроны этого ядра активируются также нейронами ядра солитарного тракта и норадренергических клеточных групп продолговатого и среднего мозга и вышележащих структур.

Хотя нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса связаны с ПСН, у нормотензивных животных химическая блокада этих пресимпатических нейронов не влияет на уровень АД и симпатическую нервную активность [16]. Этим обстоятельством и объясняется отсутствие падения АД после удаления головного мозга ростральнее моста и сформированное представление о том, что гипоталамус не участвует в поддержании исходного уровня нейрогенного тонуса сосудов. В то же время, в отличие от нормотензивных животных, у гипертензивных крыс линии SHR возбудимость нейронов паравентрикулярного ядра значительно увеличена [16]. Объясняется этот эффект тем, что в бульбарном и супрабульбарном отделах мозга происходят изменения нейрохимических процессов и, прежде всего, в глутаматергической и глутаминергической системах.

Доказано, что у спонтанно гипертензивных крыс экспрессия белка и экспрессия субъединиц $\alpha 1$ и $\alpha 5$ гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в нейронах паравентрикулярного ядра снижается, в то время как субъединица GluN2A рецептора глутамата повышается [13].

При изучении особенностей функционирования ГАМК-рецепторов в нескольких областях мозга спонтанно гипертензивных крыс во время развития АГ было показано, что плотность сайтов связывания ГАМК-рецепторов была ниже во всех гипоталамических и миндалевидных ядрах, оцененных у 4-недельных крыс SHR, по сравнению с их сопоставимыми по возрасту нормотензивными крысами линии Wistar-Kyoto [17]. В возрасте 12 недель связывание ГАМК-рецепторов оставалось значительно ниже в паравентрикулярном гипоталамическом

ядре крыс линии SHR. В совокупности полученные результаты свидетельствуют о том, что активация ГАМК-рецепторов в этих ядрах, вероятно, препятствует развитию АГ.

Микроинъекция блокатора глутаматных рецепторов в паравентрикулярное гипоталамическое ядро нормотензивных крыс не влияет на электрическую активность симпатических нервов и АД. В то же время блокатор глутаматных рецепторов, введенный в паравентрикулярное ядро крыс линии SHR, снижает симпатическую нервную активность и АД [18]. Ангиотензин II и альдостерон модулируют высвобождение глутамата в паравентрикулярном гипоталамическом ядре [19].

В недавних исследованиях было доказано, что стимуляция глутаматергических нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса повышает электрическую активность симпатического нерва почек и АД, по крайней мере, частично, за счет моносинаптической активации нейронов среднего мозга и моста [20]. Т. Basting и соавторы (2018) выдвинули гипотезу о том, что перевозбуждение глутаматергической интернейронной популяции в нейронной сети «паравентрикулярное ядро гипоталамуса — средний мозг» приводит к усилению активности симпатической нервной системы, вызывая повышение исходного АД и способствуя развитию АГ [21].

Используя метод селективной оптогенетической стимуляции глутаминергических структур мозга, J. E. Soriano и соавторы (2019) показали связь между глутаминергическими системами и уровнем АД и активностью симпатической нервной системы [22]. Таким образом, авторами представлены доказательства, подтверждающие роль глутаматергических интернейронов в развитии АГ.

Ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA), регулируется протеинкиназами, включая Src семейство тирозин-киназ [23]. Показано, что Src киназы играют роль в увеличении NMDAR активности в тех паравентрикулярных нейронах гипоталамуса, которые проецируются в ростральную вентролатеральную часть продолговатого мозга и моста. У крыс линии SHR уровень белка Src много выше, чем у нормотензивных крыс. Помимо Src киназ, многие другие протеинкиназы участвуют в регуляции активности NMDAR посредством прямого или непрямого фосфорилирования NMDAR-взаимодействующих белков.

Помимо глутамата и ГАМК, в функционировании паравентрикулярного гипоталамического ядра принимают участие и другие химические факторы. Ингибирование активности ядра ГАМК потенцируется оксидом азота. Активируют активность нейро-

нов, помимо глутамата, ангиотензин II, окситоцин, вазопрессин, дофамин [13].

Таким образом, в настоящее время имеются веские доказательства, что изменения активности глутамата и ГАМК в паравентрикулярном ядре гипоталамуса являются одной из основных причин усиления вазомоторной активности и, соответственно, повышения АД у животных с врожденной гипертензией [24–27].

Бульбарный уровень центральной регуляции кровообращения

К мозговым структурам, осуществляющим центральную регуляцию кровообращения на уровне ствола мозга, относятся нейроны, локализованные в ростральной вентральной поверхности продолговатого мозга и моста (РВЛПМ). РВЛПМ (идентифицируемая сегодня как «вазомоторный центр») была определена более 40 лет назад как область распределения адренергических нейронов. Спинномозговые проекции этих клеток конвергируют на ПСН. Важно отметить, что эти нейроны имеют прямые проекции не только к симпатическим, но и парасимпатическим нейронам, а также афферентные связи с множеством нейронов среднего мозга и гипоталамуса, включая паравентрикулярное ядро.

Значение глутаматных рецепторов в функционировании системы кровообращения при АГ доказано и в отношении «вазомоторного центра». Показано, что инъекция кинурената натрия, антагониста ионотропных глутаматных рецепторов широкого спектра действия в РВЛПМ, вызывает снижение АД у гипертензивных крыс (линии SHR, Dahl salt-sensitive линии крыс, крыс с реноваскулярной гипертензией), но не у нормотензивных крыс [28–31].

Причина этого эффекта до конца не установлена. Одна из возможностей заключается в том, что нейроны РВЛПМ более активны при АГ в результате более обширных глутаматергических входов. Это может быть обусловлено повышенным выделением из гипоталамических нейронов вазопрессина или орексина, которые могут прямо или косвенно усиливать высвобождение глутамата. Орексин представляет собой недавно идентифицированный нейромедиатор, выделяющийся, в частности, из нейронов гипоталамуса при эмоциональном стрессе. Исследования показывают, что фармакологическая блокада рецепторов орексина снижает АД у крыс линии SHR, но не у крыс линии Wistar-Kyoto. Крысы линии Sprague Dawley с гипертензией, вызванной стрессом, демонстрируют гиперактивную центральную орексиновую систему [32].

При метке нейронов в паравентрикулярном ядре крысы антероградным аксональным индикатором

лейкоагглютинином *Phaseolus vulgaris* и последующем изучении их проекций в стволе мозга было обнаружено, что в среднем мозге нейроны паравентрикулярного ядра проецируются на большое количество ретикулярных ядер, причем плотные аксональные проекции обнаружены в области нейронов, определяемых как «вазомоторный центр». Таким образом, паравентрикулярное гипоталамическое ядро и «вазомоторный центр» ствола мозга формируют единую нейрональную систему. Следовательно, паравентрикулярное ядро гипоталамуса может модулировать целый ряд гомеостатических функций организма, обеспечивая и постоянный подъем АД [33].

Как показали экспериментальные наблюдения, причина длительного повышения АД при активации структур среднего мозга обусловлена не только нарушением нейрохимических процессов. Изучение особенностей метаболизма в нейронах мозгового ствола при АГ у крыс гипертензивных линий (крысы линии SHR, склонные к SHR-инсульту при диете с высоким содержанием соли, крысы с реноваскулярной гипертензией) показало наличие повышенного окислительного стресса при длительной перфузии ангиотензина. То же явление наблюдается в мозговом веществе надпочечников. АД у гипертензивных крыс частично нормализуется путем внутримозгового введения антиоксиданта темпола. По мнению авторов [34], интерпретация этих экспериментов заключается в том, что повышение активных форм кислорода в РВЛПМ способствует увеличению активности локальной нейрональной сети. Возможно, в повышении активных форм кислорода имеет значение ренин-ангиотензиновая система, а также экспрессия этих форм эндотелием сосудов и периваскулярными макрофагами. В частности, гипертензия, индуцированная инфузией ангиотензина II у мышей, приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера, позволяя циркулирующему ангиотензину II проникать в паренхиму головного мозга.

Подводя итог вышеизложенному, нужно отметить, что активация структур мозгового ствола и, в частности, РВЛПМ обнаружена в большинстве животных моделей АГ [34]. Помимо изменения нейрохимических механизмов деятельности РВЛПМ, АГ связана и с повышенным окислительным стрессом в нейронах.

Сегментарный уровень центральной регуляции кровообращения

Выходным элементом центральной регуляции кровообращения являются ПСН. ПСН расположены в грудных и верхних отделах спинного мозга, образуя компактный клеточный столб. Тесные связи

ПСН с нейронами гипоталамуса и «вазомоторного центра» в продолговатом и среднем мозге определяют изменения этих нервных клеток при АГ. Поэтому анализ функциональных и структурных характеристик симпатических нейронов спинного мозга необходим для понимания роли ПСН в развитии заболевания.

Максимальное количество преганглионарных нейронов локализуется в латеральной части спинного мозга, формируя боковой рог, однако часть клеток расположена между задним и боковым рогами. Преганглионарные нейроны характеризуются функциональной гетерогенностью. Установлено наличие трех функционально различных групп ПСН — секретомоторные клетки, пиломоторные клетки и сосудосуживающие нейроны. Секрето-, пило- и вазомоторные нейроны имеют различные скорости аксональной проводимости (0,52, 0,20 и 0,10 м/с) и диаметры (33, 29 и 25 мкм), но неразличимы в отношении количества первичных дендритов (8,4–8,6) [35].

Для идентификации принадлежности ПНС к регуляции кровообращения их функциональная активность активируется рефлекторной стимуляцией бульбоспинальных нейрональных путей после гипотензии, вызванной нитропруссидом. Чувствительные к гипотензии нейроны, определяемые по иммунореактивности к продукту непосредственно раннего гена *c-fos* и к холинацетилтрансферазе, локализованы в интермедиолатеральной клеточной колонке грудного и верхнего поясничного отделов спинного мозга, особенно от среднего до нижнего грудного отдела. Обнаружены предполагаемые нейротрансмиттеры или их маркеры в сетях варикозного расширения вен вокруг преганглионарных нейронов. Почти все чувствительные к гипотензии нейроны снабжены варикозными волокнами, иммунореактивными для тирозингидроксилазы, серотонина, вещества Р или энкефалина [36].

Для выявления и количественной оценки субпопуляций ПСН, которые содержат мРНК полипептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза или энкефалина, в экспериментах была использована иммуногистохимия с двойной меткой в сочетании с гибридизацией *in situ* [37]. Проведенная идентификация этих мРНК в спинном мозге и определение их количества у крыс линии Sprague-Dawley показали, что многие нейроны регулируют высвобождение адреналина и норадреналина, а субпопуляция энкефалинергических клеток контролирует популяцию хромаффинных клеток.

В РВЛПМ локализовано большое количество адренергических нейронов, содержащих не только норадреналин, но и адреналин, а также его

биосинтетический фермент, фенилэтанолмин N-метилтрансферазу. Эти нейроны посылают аксоны к преганглионарным нейронам грудного и верхнего поясничного отделов спинного мозга. С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения уровней катехоламинов и иммуноцитохимии изучен онтогенез адренергического бульбоспинального пути у эмбриональных, постнатальных и взрослых крыс. Эти наблюдения показали, что период адренергической гипериннервации симпатических ядер спинного мозга происходит в неонатальный период. Адренергические волокна в интермедиолатеральном ядре были особенно плотными в течение второй послеродовой недели как в среднем грудном, так и в верхнем крестцовом сегментах [38].

Хотя норадреналин и адреналин участвуют в организации нейрохимических механизмов деятельности ПНС, ультраструктурные исследования показывают, что аминокислоты являются основными быстродействующими передатчиками, контролирующими активность симпатических клеток, и указывают на то, что передатчик аминокислот присутствует в каждом синаптическом входе в симпатические клетки. Кроме того, аксоны супраспинальных нейронов, конвергирующие на преганглионарные нейроны, содержат нейропептиды, которые будут сосуществовать с аминокислотами и высвобождаться вместе с ними. Рецепторы и транспортеры для передатчиков локализованы на входах преганглионарных нейронов. Световые и электронно-микроскопические наблюдения показывают, что существуют качественные и/или количественные различия в нейрохимических типах и происхождении аксонов, которые обеспечивают синаптический вход в симпатические структуры, поставляющий различные цели или выполняющий различные функции [39].

Важную роль в функционировании ПСН играет глутамат. В исследовании, в котором определялось, какие субъединицы рецептора глутамата экспрессируются ПСН взрослых крыс, нейроны были ретроградно мечены флуороголдом, дважды мечены иммунофлуоресценцией холинацетилтрансферазы и исследованы с помощью конфокальной микроскопии на наличие признаков иммунореактивности. Количественный анализ показал, что 92, 63 и 85 % преганглионарных клеток имеют гетеромерные глутаматные рецепторы [40].

Для определения роли окситоцинергических волокон в функционировании ПСН использованы методы ретроградной маркировки тела клеток и иммуногистохимии. Окситоцин-иммунореактивные волокна были обнаружены на соме и дендритах

преганглионарных нейронов. Авторы предполагают, что эти волокна являются аксонами паравентрикулярного ядра гипоталамуса [41].

Роль гистамина в регуляции возбудимости ПСН и экспрессии в них мРНК рецептора гистамина была исследована с использованием цельноклеточного патч-зажима в сочетании с одноклеточной полимеразной цепной реакцией обратной транскриптазы в поперечных срезах спинного мозга новорожденных крыс. Полученные данные показали экспрессию рецепторов H1 в ПСН и позволяют предположить, что гистамин регулирует возбудимость этих нейронов посредством прямого постсинаптического воздействия на рецепторы H1 [42].

При изучении роли ангиотензина II в активации ПСН внутриклеточно регистрировали 104 нейрона, используя метод цельного клеточного зажима в препаратах для среза спинного мозга [43]. Все нейроны были значительно деполяризованы ангиотензином II, и кандесартан (антагонист рецепторов ангиотензина) подавлял эту деполяризацию. Альдостерон значительно увеличивал количество возбуждающих постсинаптических потенциалов в нейронах. Сделан вывод о том, что ангиотензин II действует пресинаптически и постсинаптически в преганглионарных нейронах, в то время как альдостерон действует в основном пресинаптически. Таким образом, физиологические эффекты этих веществ, вероятно, будут передаваться через специфические мембранные рецепторы либо непосредственно преганглионарных нейронов или нейронов, отростки которых являются пресинаптическими по отношению к ним.

Активность ПСН регулируется как афферентацией по волокнам спинальных нервов, так и надсегментарными влияниями. Доказано, что волокна нейронов, локализованных в вентролатеральных отделах продолговатого мозга, имеют моносинаптические связи с ПСН [44]. В то же время пресимпатические интернейроны, локализованные в пластинках V, VII и X и в интермедиолатеральной клеточной колонке [45], являются гамкергическими и непосредственно ингибируют ПСН [46]. Доказательством этого положения являются наблюдения, показавшие, что биккуллин (антагонист ГАМК) снижает электрическую активность ПСН.

Для изучения связей пресимпатических нейронов в вентролатеральном отделе продолговатого мозга и моста с нейронами спинного мозга были использованы различные методы. Проведенные исследования показали, что проекции нейронов из «вазомоторного центра» являются преимущественно ипсилатеральными. Стимуляция вентральной поверхности ствола мозга будет возбуждать не только

моносинаптические, но и полисинаптические проекции к преганглионарным нейронам [47].

Как указано выше, аксоны нейронов паравентрикулярного ядра заканчиваются как в гипоталамических, так и в негипоталамических (включая средний мозг, продолговатый мозг и спинной мозг) ядрах головного мозга, при этом плотная терминальная маркировка наблюдается, в частности, в промежуточно-латеральной области спинного мозга. Варикозные нисходящие волокна паравентрикулярного ядра гипоталамуса тесно прилегают как к соматическим, так и к дендритам ретроградно меченых клеток [48]. Такие результаты свидетельствуют о том, что нисходящие пути от паравентрикулярного ядра гипоталамуса могут оказывать прямое влияние на нейрогенный вазомоторный тонус и деятельность сердца.

ПСН имеют обширные дендритные древовидные образования, возникающие в среднем из шести первичных дендритов; средняя общая длина дендритов для этих клеток составляет 2343 мкм. Морфология преганглионарных нейронов различается в зависимости от расположения их клеточных тел. Преганглионарные нейроны, расположенные в интермедиомедиальном ядре, являются по существу двумерными: одни клетки имеют дендриты, которые проходят ростокаудально на 300–500 мкм внутри ядра, другие — медиолатерально, простираясь до центрального канала. Аксоны этих клеток проходят вентрально от тела клетки [49].

При изучении структуры ПСН было показано, что имеются три типа синаптических контактов на соматических и дендритах этих нейронов [50]. Отмечено, что предполагаемые ингибирующие синапсы расположены на значительно большем проценте сом (8,48 ± 2,12 %) и дендритов (12,65 ± 4,34 %) клеток, чем возбуждающие синапсы, которые покрывали только 2,94 ± 0,70 % соматических и 3,68 ± 2,98 % дендритных мембран.

В настоящее время установлено, что ПСН при нормотензии и гипертензии отличаются морфологически. Исследование симпатических преганглионарных нейронов, иннервирующих верхний шейный ганглий, проведено у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR и сопоставимых по возрасту нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto. Различия наблюдались в максимальном и минимальном диаметрах нейронов между крысами обеих линий. Эти диаметры были уменьшены в нейронах SHR. Характер распределения дендритов также показал различия между крысами SHR и WKY. Аналогичные различия между крысами SHR и WKY также наблюдались при иммуногистохимическом исследовании веществ P-подобных волокон [51].

Заключение

Известно, что повторное эмоциональное напряжение может вызвать длительное повышение АД [52, 53]. Анализ результатов экспериментальных исследований, полученных за последние годы, позволяет обосновать этот феномен. Доказано, что при АГ наблюдаются не только функциональные, нейрохимические, но и морфологические изменения нейронов, имеющих отношение к регуляции кровообращения. Предполагается [21, 22], что в условиях эмоционального стресса происходит перевозбуждение глутаматергической интернейронной популяции (паравентрикулярное гипоталамическое ядро — латеральная вентральная область ствола мозга — ПСН), что приводит к усилению нейрогенного тонуса сосудов и норадренергической иннервации сосудистых гладких мышц. Повышенная иннервация сердца и сосудов, в свою очередь, приводит к изменению размеров, структуры и функциональных свойств всей сердечно-сосудистой системы [2]. Так как «ремоделирование» системы кровообращения (как доказано в экспериментальных условиях [2]) наблюдается до повышения АД, цепочка патологических процессов «эмоциональный стресс — активация симпатической нервной системы — ремоделирование сердечно-сосудистой системы» приводит к АГ. При этом первичным звеном, как и говорил Г. Ф. Ланг, являются изменения функциональных и нейрохимических процессов в гипоталамусе при эмоциональном стрессе.

Финансирование / Funding

Работа финансирована из средств Государственного задания № 056–00109–21–02. / The work was funded from the funds of the State Task No. 056–00109–21–02.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950. 496 с. [Lang GF. Hypertension. L.: Medgiz, 1950. 496 p. In Russian].
2. Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб: Медицинское издательство, 2008. 312 с. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. Autonomic nervous system and arterial hypertension. St Petersburg: Meditsinskoe Izdatelstvo Publ., 2008. 312 p. In Russian].
3. Вальдман А. В. Нейрофармакология центральной регуляции сосудистого тонуса. Л.: Медицина, 1976. 326 с. [Valdman AV. Neuropharmacology of central vascular regulation tonus. L.: Meditsina, 1976. 326 p. In Russian].
4. Schlager G. Selection for blood pressure levels in mice. *Genetics* 1974;76(3):537–549.
5. Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J.* 1963;27:282–293.
6. Okamoto K. Spontaneous hypertensive in rats. *Exp Path.* 1969;7:27–269.
7. Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowan WM. Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Res.* 1976;117(2):305–312. doi:10.1016/0006-8993(76)90738-1
8. Cechetto DF, Saper CB. Neurochemical organization of the hypothalamic projection to the spinal cord in the rat. *J Comp Neurol.* 1988;272(4):579–604. doi:10.1002/cne.902720410
9. Strack AM, Sawyer WB, Hughes JH, Platt KB, Loewy AD. A general pattern of CNS innervation of the sympathetic outflow demonstrated by transneuronal pseudorabies viral infections. *Brain Res.* 1989;491(1):156–162. doi:10.1016/0006-8993(89)90098-X
10. Coote JH. A role for the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the autonomic control of heart and kidney. *Exp Physiol.* 2005;90(2):169–173.
11. Hallbeck M, Larhammar D, Blomqvist A. Neuropeptide expression in rat paraventricular hypothalamic neurons that project to the spinal cord. *J Comp Neurol.* 2001;433(2):222–238. doi:10.1002/cne.1137
12. Benarroch EE. Paraventricular nucleus, stress response, and cardiovascular disease. *Clin Auton Res.* 2005;15(4):254–263. doi:10.1007/s10286-005-0290-7
13. Pyner SJ. Neurochemistry of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: implications for cardiovascular regulation. *J Chem Neuroanat.* 2009;38(3):197–208. doi:10.1016/j.jchemneu.2009.03.005
14. Motawei K, Pyner S, Ranson RN, Kamel M, Coote JH. Terminals of paraventricular spinal neurones are closely associated with adrenal medullary sympathetic preganglionic neurones: immunocytochemical evidence for vasopressin as a possible neurotransmitter in this pathway. *Exp Brain Res.* 1999;126(1):68–76. doi:10.1007/s002210050717
15. Сентаготаи Я., Флерко Б., Меш Б., Халас Б. Гипоталамическая регуляция передней части гипофиза. Будапешт: АН Венгрии, 1968. 353 с. [Sentagotai Ya, Flerko B, Mesh B, Halas B. Hypothalamic regulation of the anterior pituitary gland. Budapest: Hungarian Academy of Sciences, 1968. 353 p.]
16. Dampney RA, Michelini LC, Li DP, Pan HL. Regulation of sympathetic vasomotor activity by the hypothalamic paraventricular nucleus in normotensive and hypertensive states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(5): H1200–H1214. doi:10.1152/ajpheart.00216.2018
17. Kunkler PE, Hwang BH. Lower GABAA receptor binding in the amygdala and hypothalamus of spontaneously hypertensive rats. *Brain Res Bull.* 1995;36(1):57–61. doi:10.1016/0361-9230(94)00164-v
18. Qiao X, Zhou JJ, Li DP, Pan HL. Src kinases regulate glutamatergic input to hypothalamic presympathetic neurons and sympathetic outflow in hypertension. *Hypertension.* 2017;69(1):154–162. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07947
19. Gabor A, Leenen FH. Central neuromodulatory pathways regulating sympathetic activity in hypertension. *J Appl Physiol* (1985). 2012;113(8):1294–303. doi:10.1152/jappphysiol.00553.2012
20. Koba S, Hanai E, Kumada N, Kataoka N, Nakamura K, Watanabe T. Sympathoexcitation by hypothalamic paraventricular nucleus neurons projecting to the rostral ventrolateral medulla. *J Physiol.* 2018;596(19):4581–4595. doi:10.1113/JP276223
21. Basting T, Xu J, Mukerjee S, Epling J, Fuchs R, Sriramula S et al. Glutamatergic neurons of the paraventricular nucleus are critical contributors to the development of neurogenic hypertension. *J Physiol.* 2018;596(24):6235–6248. doi:10.1113/JP276229
22. Soriano JE, Scott BA, Rosentreter RE, Vaseghi B. The sympathetic role of glutamatergic paraventricular nucleus neurons

- in blood pressure regulation. *J Physiol.* 2019;597(6):1433–1434. doi:10.1113/JP277558
23. Ali DW, Salter MW. NMDA receptor regulation by Src kinase signalling in excitatory synaptic transmission and plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11(3):336–342. doi:10.1016/s0959-4388(00)00216-6
24. Allen AM. Inhibition of the hypothalamic paraventricular nucleus in spontaneously hypertensive rats dramatically reduces sympathetic vasomotor tone. *Hypertension.* 2002;39(2):275–280. doi:10.1161/hy0202.104272
25. Li DP, Yang Q, Pan HM, Pan HL. Pre- and postsynaptic plasticity underlying augmented glutamatergic inputs to hypothalamic presympathetic neurons in spontaneously hypertensive rats. *J Physiol.* 2008;586(6):1637–1647. doi:10.1113/jphysiol.2007.149732
26. Li DP, Pan HL. Increased group I metabotropic glutamate receptor activity in paraventricular nucleus supports elevated sympathetic vasomotor tone in hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299(2): R 552–R 561. doi:10.1152/ajpregu.00195.2010
27. Ye ZY, Li DP, Li L, Pan HL. Protein kinase CK2 increases glutamatergic input in the hypothalamus and sympathetic vasomotor tone in hypertension. *J Neurosci.* 2011;31(22):8271–8279. doi:10.1523/JNEUROSCI.1147-11.2011
28. Ito S, Komatsu K, Tsukamoto K, Sved AF. Excitatory amino acids in the rostral ventrolateral medulla support blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2000;35(1 Pt 2):413–417. doi:10.1161/01.hyp.35.1.413
29. Ito S, Komatsu K, Tsukamoto K, Sved AF. Tonic excitatory input to the rostral ventrolateral medulla in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension.* 2001;37(2):687–691.
30. Colombari E, Sato MA, Cravo SL, Bergamaschi CT, Campos RR, Lopes OU. Role of the medulla oblongata in hypertension. *Hypertension.* 2001;38(3 Pt 2):549–554. doi:10.1161/01.hyp.38.3.549
31. Bergamaschi C, Campos RR, Schor N, Lopes OU. Importance of rostral ventrolateral medulla in rats with Goldblatt hypertension. *Fundam Clin Pharmacol.* 1997;11:92S–93S.
32. Huber MJ, Chen QH, Shan Z. The orexin system and hypertension. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38(2):385–391. doi:10.1007/s10571-017-0487-z
33. Geerling JC, Shin JW, Chimenti PC, Loewy AD. Paraventricular hypothalamic nucleus: axonal projections to the brainstem. *J Comp Neurol.* 2010;518(9):1460–1499. doi:10.1002/cne.22283
34. Guyenet PG, Stornetta RL, Holloway BB, Souza GMP, Abbott SBG. Rostral ventrolateral medulla and hypertension. *Hypertension.* 2018;72(3):559–566. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10921
35. Li C, Horn JP. Physiological classification of sympathetic neurons in the rat superior cervical ganglion. *J Neurophysiol.* 2006;95(1):187–195. doi:10.1152/jn.00779.2005
36. Minson JB, Arnolda LF, Llewellyn-Smith IJ. Neurochemistry of nerve fibers apposing sympathetic preganglionic neurons activated by sustained hypotension. *J Comp Neurol.* 2002;449(4):307–318. doi:10.1002/cne.10282
37. Kumar NN, Allen K, Parker L, Damanhuri H, Goodchild AK. Neuropeptide coding of sympathetic preganglionic neurons; focus on adrenally projecting populations. *Neuroscience.* 2010;170(3):789–799. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.07.047
38. Bernstein-Goral H, Bohn MC. Ontogeny of adrenergic fibers in rat spinal cord in relationship to adrenal preganglionic neurons. *J Neurosci Res.* 1988;21(2–4):333–351. doi:10.1002/jnr.490210226
39. Llewellyn-Smith IJ. Anatomy of synaptic circuits controlling the activity of sympathetic preganglionic neurons. *J Chem Neuroanat.* 2009;38(3):231–239. doi:10.1016/j.jchemneu.2009.06.001
40. McNair CJ, Baxter GJ, Kerr R, Maxwell DJ. Glutamate receptor subunits associated with rat sympathetic preganglionic neurons. *Neurosci Lett.* 1998;256(1):29–32. doi:10.1016/s0304-3940(98)00747-2
41. Hosoya Y, Matsukawa, Okado N, Sugiura Y, Kohno K. Oxytocinergic innervation to the upper thoracic sympathetic preganglionic neurons in the rat. A light and electron microscopical study using a combined retrograde transport and immunocytochemical technique. *Exp Brain Res.* 1995;107(1):9–16. doi:10.1007/BF00228011
42. Whyment AD, Blanks AM, Lee K, Renaud LP, Spanswick D. Histamine excites neonatal rat sympathetic preganglionic neurons in vitro via activation of H1 receptors. *J Neurophysiol.* 2006;95(4):2492–500. doi:10.1152/jn.01135.2004
43. Minoura Y, Onimaru H, Igaya K, Homma I, Kobayashi Y. Electrophysiological responses of sympathetic preganglionic neurons to ANG II and aldosterone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297(3): R 699–R 706. doi:10.1152/ajpregu.00041.2009
44. McAllen RM, Häbler HJ, Michaelis M, Peters O, Jänig W. Monosynaptic excitation of preganglionic vasomotor neurons by subretrofacial neurons of the rostral ventrolateral medulla. *Brain Res.* 1994;634(2):227–234. doi:10.1016/0006-8993(94)91925-9
45. Rexed B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol.* 1954;100(2):297–379. doi:10.1002/cne.901000205
46. Deuchars SA. How sympathetic are your spinal cord circuits? *Exp Physiol.* 2015;100(4):365–371. doi:10.1113/EP085031
47. Moon EA, Goodchild AK, Pilowsky PM. Lateralisation of projections from the rostral ventrolateral medulla to sympathetic preganglionic neurons in the rat. *Brain Res.* 2002;929(2):181–190. doi:10.1016/s0006-8993(01)03388-1
48. Ranson RN, Motawei K, Pyner S, Coote JH. The paraventricular nucleus of the hypothalamus sends efferents to the spinal cord of the rat that closely appose sympathetic preganglionic neurones projecting to the stellate ganglion. *Exp Brain Res.* 1998;120(2):164–172. doi:10.1007/s002210050390
49. Forehand CJ. Morphology of sympathetic preganglionic neurons in the neonatal rat spinal cord: an intracellular horseradish peroxidase study. *J Comp Neurol.* 1990;298(3):334–342. doi:10.1002/cne.902980306
50. Wu L, Chang HH, Havton LA. The soma and proximal dendrites of sympathetic preganglionic neurons innervating the major pelvic ganglion in female rats receive predominantly inhibitory inputs. *Neuroscience.* 2012;217:32–45. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.05.005
51. Tang FR, Tan CK, Ling EA. A comparative study by retrograde neuronal tracing and substance P immunohistochemistry of sympathetic preganglionic neurons in spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats. *J Anat.* 1995;186(Pt 1):197–207.
52. Folkow B, Rubinstein EH. Cardiovascular effects of acute and chronic stimulations of the hypothalamus defence area in the rat. *Acta Physiol Scand.* 1966;68:48–57.
53. Судаков К. В. Эмоциональный стресс как ведущий фактор патогенеза артериальной гипертензии. Патол. физиол. Экспер. терап. 1975;1:3–12. [Sudakov KV. Emotional stress as a leading factor of pathogenesis arterial hypertension. *Pathol Physiol Exp Ther.* 1975;1:3–12. In Russian].

Информация об авторах

Шлякто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2929-0980, e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru;

Цырлин Виталий Александрович — главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru;

Кузьменко Наталия Владимировна — старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Плисс Михаил Геннадиевич — заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru.

Author information

Eugene V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-2929-0980, e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, Ph D. DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru;

Natalia V. Kuzmenko, PhD, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Researcher, Blood Circulation Biophysics Laboratory, Pavlov University, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Mikhail G. Pliss, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Head, Blood Circulation Biophysics Laboratory, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru.