

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:167

Ангиотензин II и предсердный натрийуретический пептид — единство и борьба противоположностей в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». Метаанализ

Н. В. Кузьменко, В. А. Цырлин, М. Г. Плисс
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Кузьменко Наталия Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
16.12.21 и принята к печати 19.04.22.

Резюме

К настоящему времени модель Голдблатт гипертензии «2 почки, 1 зажим» исследована в большом количестве экспериментальных работ. Известно, что активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) лежит в основе развития данной гипертензии. Основным буфером РАС является предсердный натрийуретический пептид (ПНП), уровень которого существенно повышается в ответ на рост артериального давления (АД) и высокую концентрацию ангиотензина II и ионов Na^+ . ПНП обладает выраженным гипотензивным действием. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что унилатеральная реноваскулярная гипертензия (УРГ) развивается не всегда даже при существенном стенозе почечной артерии. **Цель** настоящей работы — исследовать с помощью метаанализа литературных данных активность РАС и ПНП, сдвиги в водно-электролитном балансе, а также симпатическую активность почечных нервов, изучить гипертензивные и гипотензивные механизмы в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». **Материалы и методы.** Метаанализ был проведен при помощи статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library). В метаанализе были использованы данные 76 публикаций, посвященных экспериментальным исследованиям модели УРГ на крысах. **Результаты и выводы.** Проведенный нами метаанализ показал, что поддержание УРГ обеспечивается высокой активностью РАС и симпатической нервной системы, а также гипокалиемией и ремоделированием сердечно-сосудистой системы. Однако мы не получили убедительных доказательств влияния натрий-объем-зависимых механизмов на подъем АД при данной модели гипертензии.

Ключевые слова: реноваскулярная гипертензия, ренин, ангиотензин II, альдостерон, предсердный натрийуретический пептид

Для цитирования: Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г. Ангиотензин II и предсердный натрийуретический пептид — единство и борьба противоположностей в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим». Метаанализ. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):328–347. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-328-347

Angiotensin II and atrial natriuretic peptide — unity and struggle of opposites in the model of renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp”: A meta-analysis

N. V. Kuzmenko, V. A. Tsyrlin, M. G. Pliss
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Natalia V. Kuzmenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratova street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Received 16 December 2021;
accepted 19 April 2022.

Abstract

Background. Today, the Goldblatt model of hypertension “2 kidneys, 1 clamp” has been investigated in a large number of experimental studies. The activation of the renin-angiotensin system (RAS) underlies the development of this type of hypertension. The main buffer of the RAS is the atrial natriuretic peptide (ANP), its level is significantly increased in response to blood pressure (BP) elevation and high concentration of angiotensin II and Na^+ . ANP has a pronounced hypotensive effect. Clinical and experimental studies show that unilateral renovascular hypertension (URH) does not always develop even in significant stenosis of the renal artery. **The purpose** of this work is to investigate the activity of the RAS and the ANP, shifts in the water-electrolyte balance and renal sympathetic nervous activity via meta-analysis, to evaluate hypertensive and hypotensive mechanisms in the model of renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp”. **Design and methods.** The meta-analysis was carried out by statistical program Review Manager 5.3 (Cochrane Library). In a meta-analysis, we used 76 publications of experimental studies of the model of renovascular hypertension in rats. **Results and conclusions.** The meta-analysis showed that the maintenance of URH is ensured by the high activity of the RAS and the sympathetic nervous system, as well as hypokalemia and cardiovascular remodeling. However, there is no convincing evidence of the effect of sodium-volume-dependent mechanisms on BP elevation in this model of hypertension.

Key words: renovascular hypertension, renin, angiotensin II, aldosterone, atrial natriuretic peptide

For citation: Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Angiotensin II and atrial natriuretic peptide — unity and struggle of opposites in the model of renovascular hypertension “2 kidneys, 1 clamp”: A meta-analysis. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(4):328–347. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-328-347

Введение

Из всех случаев артериальной гипертензии на реноваскулярную приходится около 4 % [1]. Основной причиной развития реноваскулярной гипертензии является патология почечных артерий (в 75 % случаев атеросклероз, в 25 % — фибромышечная дисплазия, 5 % — другие причины) [2–4]. Если атеросклеротическое повреждение артерий возникает в основном

у лиц пожилого возраста, то фибромышечный стеноз может встречаться и у молодых пациентов [4].

Пионером исследований реноваскулярной гипертензии в эксперименте считается Гарри Голдблатт, опубликовавший в 1934 году в «Журнале экспериментальной медицины» результаты своих опытов, в которых наблюдал повышение уровня артериального давления (АД) при окклюзии почечных артерий

у собак [5]. В наше время гипертензия Голдблатта является одной из наиболее часто изучаемых моделей с целью исследования механизмов генезиса и поддержания гипертензии. В эксперименте в основном используют три модификации Голдблатт-гипертензии — «2 почки, 1 зажим», «2 почки, 2 зажима» и «1 почка, 1 зажим», позволяющие исследовать реноваскулярную гипертензию «в чистом виде» (без сопутствующих патологий). В клинической практике чаще встречается унилатеральный стеноз почечной артерии [6, 7], аналогом которого служит модель «2 почки, 1 зажим».

Унилатеральная реноваскулярная гипертензия (УРГ) развивается при наличии гемодинамически значимого стеноза почечной артерии (более 50 % от просвета сосуда) [6, 8], который приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Ренин из юктагломерулярных клеток высвобождается в кровотоке и запускает каскад реакций с образованием ангиотензина I (АнгI), ангиотензина II (АнгII) и альдостерона, обеспечивающих вазоконстрикцию, удержание ионов Na^+ и воды. Однако клинические исследования показали, что даже при стенозе почечной артерии более 70 % устойчивая гипертензия возникает не у всех пациентов [8]. Это, в частности, можно объяснить тем, что при ишемии почечной артерии активируются также механизмы, противодействующие повышению АД, основным из которых является выделение предсердного натрийуретического пептида (ПНП) кардиомиоцитами в ответ на подъем АД и активацию РАС [9].

На сегодняшний день на сайте PubMed при поиске публикаций по теме «реноваскулярная гипертензия две почки один зажим» были найдены 691 работа с использованием крыс, 36 работ с использованием мышей, 33 — кроликов, 38 — собак, 5 — морских свинок, 4 — хомяков, 6 — свиней, 2 — овец. Большое количество опубликованных данных исследований УРГ на крысах позволяет провести метаанализ параметров гемодинамики, биохимических показателей при данной патологии.

Цель настоящей работы — исследовать с помощью метаанализа активность РАС и ПНП, сдвиги в водно-электролитном балансе, а также симпатическую активность почечных нервов, изучить гипертензивные и гипотензивные механизмы в модели реноваскулярной гипертензии «2 почки, 1 зажим».

Материалы и методы

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск публикаций осуществлялся независимо двумя исследователями.

Для метаанализа были отобраны публикации, посвященные исследованию реноваскулярной гипертензии в модификации «2 почки, 1 зажим» на крысах. Реноваскулярная гипертензия моделировалась у крыс нормотензивных линий с помощью постановки на одну из почечных артерий клипсы 0,2–0,3 мм, вторая почка оставалась интактной. В качестве контроля обычно использовали ложнопериоперированных животных (аналогичная операция, но без наложения зажима).

При поиске публикаций в базе PubMed были использованы следующие ключевые словосочетания: “renovascular hypertension rat”, “2 kidneys 1 clip rat”, “2 kidneys 1 clamp rat”. Поиск не был ограничен годами публикаций. В метаанализ не были включены работы, в которых для моделирования реноваскулярной гипертензии использовались крысы с патологией, поскольку целью было исследовать механизмы развития УРГ в «чистом виде». Также нами не были использованы работы, где сравнивались не контрольные группы животных, а исходные параметры до клипирования почечной артерии.

Из публикаций извлекались данные о параметрах гемодинамики в фазе устойчивой гипертензии (через 8–12 недель после клипирования почечной артерии) — систолического АД (САД, мм рт. ст.) и частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин). САД и ЧСС регистрировались либо с помощью манжетки на хвосте крысы, либо с помощью катетера, вживленного в артерию.

Для оценки влияния стеноза почечной артерии на развитие гипертрофии миокарда использовались данные публикаций об индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ = масса левого желудочка / масса тела (мг/г)). Масса левого желудочка устанавливалась авторами путем взвешивания или рассчитывалась по стандартной формуле на основе результатов эхокардиографических измерений [10].

Анализировалась информация об активности ренина плазмы (АРП), АнгI (нг/мл/час), концентрации циркулирующего АнгII (пг/мл) в острой и хронической стадиях реноваскулярной гипертензии. Исследовались концентрации циркулирующего альдостерона (пг/мл) через 2–6 недель после клипирования почечной артерии. Анализировалась информация о динамике уровня циркулирующего ПНП (пг/мл) и норадреналина (нг/мл) при развитии реноваскулярной гипертензии. Если в публикации была указана молярная концентрация вещества, то она переводилась в весовую с помощью онлайн-калькулятора <http://www.endmemo.com/medical/unitconvert/>.

АРП оценивалась авторами методом радиоиммунного анализа. Концентрацию АнгII и норадреналина определяли с помощью радиоиммунного

и иммуноферментного анализа. Концентрации альдостерона и ПНП авторы измеряли с помощью радиоиммунного анализа.

В ходе исследования водно-электролитного баланса в динамике развития реноваскулярной гипертензии из публикаций отбирались данные об объеме потребления воды и выделения мочи (мл/сутки), о количестве выведенных с мочой ионов натрия и калия (ммоль/сутки), а также о концентрациях циркулирующих ионов Na^+ и K^+ крови (ммоль/л). Потребление воды и объем мочи авторы измеряли, помещая животных в индивидуальные метаболические клетки. Для сбора мочи некоторые исследователи также использовали катетер, вживленный в уретру. Содержание Na^+ и K^+ в моче и крови оценивали с помощью flame-фотометрии.

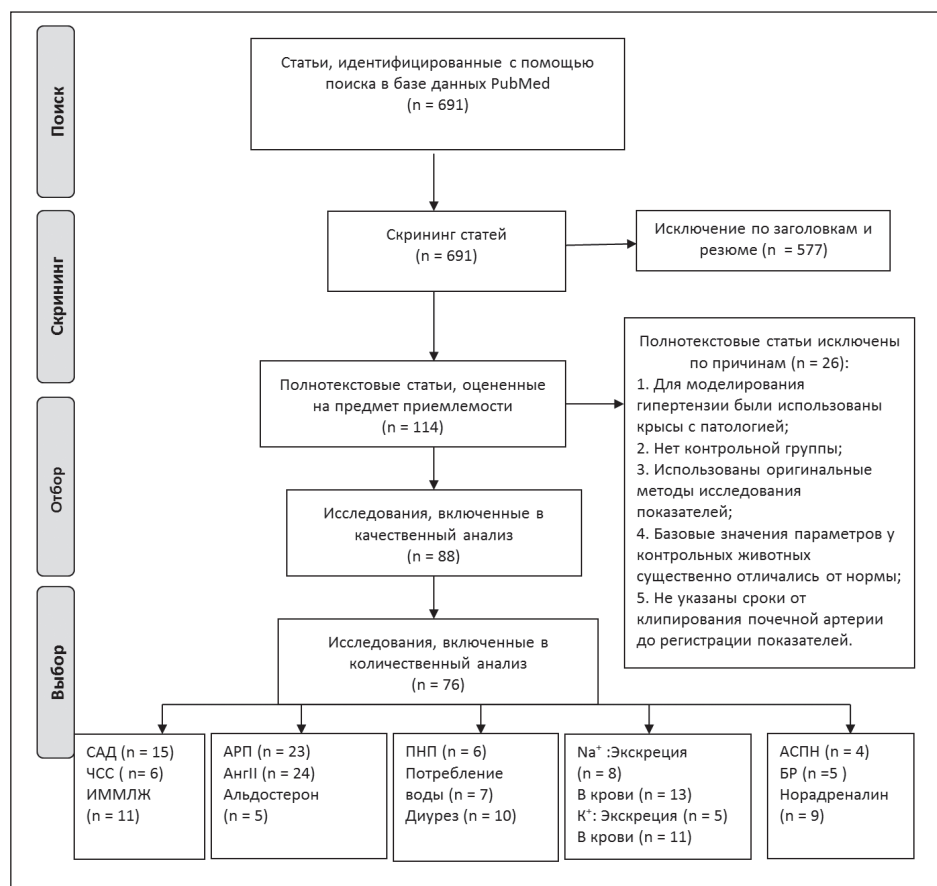
Анализировались публикации, посвященные измерению базовой активности симпатических почечных нервов при УРГ, выраженной в разряд/с, которая регистрировалась при помощи биполярных электродов и специальных систем сбора данных. Также исследовались результаты эксперименталь-

ных работ по изучению артериального барорецепторного рефлекса, тестируемого болюсным внутривенным введением фенилэфрина и выраженного в мс/мм рт. ст.

Все отобранные данные сортировались по срокам их регистрации в эксперименте (от момента клипирования почечной артерии), что дало возможность проследить изменения исследуемых параметров в динамике развития реноваскулярной гипертензии.

Метаанализ был проведен при помощи статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library) [11], результаты представлены в виде forest-диаграмм. В диаграммах: Mean — среднее значение, SE — стандартная ошибка среднего, Weight — средневзвешенный вклад исследования, Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами. Для анализа изменений при развитии реноваскулярной гипертензии был использован Inverse Variance-тест. Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответ-

Рисунок 1. Блок-схема в соответствии с рекомендациями по написанию системных обзоров и метаанализов (<http://prisma-statement.org/>)



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; АРП — активность ренина плазмы; АнгII — ангиотензин II; ПНП — предсердный натрий-уретический пептид; АСПН — активность симпатических почечных нервов; БР — барорецепторный рефлекс.

ствии с рекомендациями М. Borenstein и соавторов (2009) [12]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Доверительный интервал — 95 %. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В тексте данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили).

Результаты

Для метаанализа из 691 публикации было отобрано 76 [13–87] (рис. 1). Основные характеристики публикаций представлены в таблице.

По результатам 15 публикаций при моделировании у нормотензивных крыс гипертензии «2 почки, 1 зажим» через 8–12 недель после клипирования почечной артерии уровень САД повышался в среднем на 63 (56; 70) мм рт. ст. и достигал 184,5 (164,8; 190,8) мм рт. ст. по сравнению с животными в контрольной группе 124 (118; 129,8) мм рт. ст. (рис. 2). Однако многие авторы сообщают, что для исследований из группы клипированных крыс были отобраны только животные с САД > 150 – 160 мм рт. ст. Также статистическая обработка данных 6 публикаций показала, что при этой модели Голдблатт гипертензии значительных изменений ЧСС не происходит (рис. 2). Данные публикаций подтверждают, что уже через 6 недель после клипирования почечной артерии у крыс развивается гипертрофия миокарда левого желудочка, которая существенно не прогрессирует в хронической стадии реноваскулярной гипертензии (рис. 3).

Статистическая обработка данных публикаций показала, что АРП высокая по сравнению с контрольной группой через 1–3 недели после стенозирования почечной артерии, затем через 4–6 недель снижается ($p < 0,01$), а через 14 недель уже не отличается от контрольной группы. По данным большинства публикаций, концентрация АнгII остается высокой с 1-й по 12-ю неделю после клипирования почечной артерии. В хронической стадии реноваскулярной гипертензии уровень АнгII, хотя и существенно уменьшается, остается повышенным по сравнению с контролем (рис. 4, 5). При УРГ также возрастает уровень циркулирующего альдостерона (рис. 6).

По данным отобранных публикаций, концентрация циркулирующего ПНП повышена через 4–6 недель после клипирования почечной артерии и остается на таком же высоком уровне через 8–16 недель (рис. 7). Большинство авторов сообщают об увеличении потребления воды и выделения мочи через 1–6 недель после стенозирования почечной артерии (рис. 8, 9), но соотношение потребляемой воды к объему мочи существенно не отличается от

контроля и составляет в среднем 2.2: 1 по сравнению с 2.6: 1 ($p = 0,14$). При УРГ экскреция с мочой за сутки ионов Na^+ в первые недели увеличивается, но затем уменьшается (рис. 10). Концентрация циркулирующего Na^+ не изменяется весь период наблюдений (рис. 11). При этом наблюдаются тенденция увеличения экскреции ионов K^+ и понижение их концентрации в крови (рис. 12, 13).

Анализ экспериментальных работ подтвердил усиление базовой активности симпатических почечных нервов и существенное угнетение артериального барорецепторного рефлекса при УРГ (рис. 14). Через 3–4 недели после клипирования почечной артерии отмечалось увеличение концентрации норадреналина в плазме (рис. 15).

Обсуждение

М. Martinez-Maldonado в 1991 году выделил 3 фазы в развитии УРГ [89]. Первая и вторая фазы связаны с увеличением АРП и ростом концентрации циркулирующего АнгII. Экспериментальные исследования [35, 38] выявили прямую корреляцию между уровнем подъема АД после стенозирования почечной артерии и АРП, а также концентрацией АнгII в плазме. АнгII обладает мощным вазоконстрикторным эффектом, а также увеличивает уровень циркулирующего альдостерона, что вызывает удержание Na^+ и воды и дальнейший рост АД. Кроме того, АнгII угнетает барорецепторный рефлекс, воздействуя на вторичные афферентные нейроны барорефлекторной дуги, локализованные в *nucleus tractus solitarius* [90]. Также АнгII участвует в развитии гипертрофии миокарда [91]. В ответ на высокую концентрацию АнгII, рост АД, повышение концентрации циркулирующего Na^+ и гиперволемию наблюдается увеличение секреции ПНП кардиомиоцитами. ПНП, увеличивая диурез и натрийурез, а также подавляя выделение ренина и альдостерона, способствует снижению АД [9]. К тому же известно, что при деградации АнгII образуется Анг(1–7) [92], обладающий вазодилаторными свойствами. Сочетание гипертензивных и гипотензивных факторов при одностороннем стенозе почечной артерии приводит к тому, что реноваскулярная гипертензия развивается только в 30–50 % случаев [8, 93]. В экспериментальных исследованиях на крысах мы наблюдали, что через 8 недель после стенозирования почечной артерии уровень мРНК натрийуретического пептида А в миокарде левого желудочка повышен у всех клипированных животных независимо от величины АД [93]. Приблизительно через 14 недель после стенозирования почечной артерии начинается третья (хроническая) фаза УРГ. К этому времени АРП нормализуется под действием АнгII (принцип

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ, ОТОБРАННЫХ ДЛЯ МЕТААНАЛИЗА

Публикация	Линия крыс	Сообщение о рандомизации	Объем выборки опыт/контроль	Период наблюдений (нед)	d зажима (мм)	Параметры
Amiri F, 1997 [13]	Spr. Dawley	–	10/10	16	0,2	САД, АРП
Arnal JF, 1993 [14]	Wistar	–	8/10	8	0,2	САД, ИММЛЖ, АРП, ПНП
Cao YJ, 2013 [15]	Spr. Dawley	+	8/8	8	0,2	САД, АнгII
García-Saura MF, 2005 [16]	Wistar	+	11/8	8	0,2	САД, ИММЛЖ
Lee TM, 2006 [17]	Wistar	+	10/12	8	0,2	САД, ЧСС, ИММЛЖ, АнгII
Matsubara H, 1990 [18]	Wistar	–	10/10	10	0,2	САД, ИММЛЖ, ПНП
Qin XP, 2009 [19]	Spr. Dawley	+	12/12	10	0,2	САД, АнгII
Rezazadeh H, 2014 [20]	Wistar	+	8/8	8	0,2	САД, АРП
Sadjadi J, 2002 [21]	Spr. Dawley	+	12/12	12	0,2	САД, АнгII
Suzuki J, 1993 [22]	Wistar	–	4/4	10	0,2	САД, ИММЛЖ
Waldman BM, 2017 [23]	Spr. Dawley	+	7/9	12	0,2	САД, ЧСС, АнгII, Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Zhi JM, 2002 [24]	Wistar	–	15/12	16	0,2	САД, ЧСС, ИММЛЖ
Zhou N, 2015 [25]	Spr. Dawley	+	8/8	11	0,3	САД, АнгII
Zhou WT, 2014 [26]	Wistar	+	10/10	14	0,2	САД, АнгII
Rhaleb NE, 2001 [27]	Spr. Dawley	–	12/14	8	0,2	ЧСС
Rossi NF, 2013 [28]	Spr. Dawley	+	9/14	12	0,2	ЧСС
Zhang S, 2013 [29]	Wistar	+	10/10	9	0,2	ЧСС, АнгII
Bianciotti LG, 2001 [30]	Spr. Dawley	–	15/12	6	0,25	ИММЛЖ, ПНП
Nicoletti A, 1995 [31]	Wistar	+	9/13	18	0,2	ИММЛЖ
Park BM, 2015 [32]	Spr. Dawley	–	8/8	4	0,2	ИММЛЖ, АнгII, ПНП, АЛ
Zhu GQ, 2009 [33]	Spr. Dawley	–	63/56	4	0,2	ИММЛЖ, НА
Kobayashi N, 1999 [34]	Spr. Dawley	+	6/5	10	0,2	ИММЛЖ
Pyökönen ML, 1986 [35]	Spr. Dawley	–	8/10	7	0,2	АРП, Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Guan S, 1992 [36]	Spr. Dawley	–	5/5	4	0,25	АРП, АнгII
Kageyama Y, 1987 [37]	Wistar	+	6/6	3	0,2	АРП, АЛ, НА, Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Mai M, 1995 [38]	Spr. Dawley	–	4/4	3	0,2	АРП
Nakada T, 1996 [39]	Wistar	–	12/11	18	0,22	АРП, АнгII
Overbeck HW, 1982 [40]	Spr. Dawley	–	30/31	3	0,38	АРП, Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Sawamura T, 1996 [41]	Wistar	–	28/28	3	0,2	АРП

Публикация	Линия крыс	Сообщение о рандомизации	Объем выборки опыт/контроль	Период наблюдений (нед)	d зажима (мм)	Параметры
Von Thun AM, 1994 [42]	Spr. Dawley	—	6/6	2	0,25	АРП
Wolf G, 1998 [43]	Wistar	—	9/6	5	0,2	АРП
Wolf K, 2001 [44]	Spr. Dawley	—	6/4	1	0,25	АРП
Zimmerman JB, 1987 [45]	Spr. Dawley	+	12/12	3	0,2	АРП
Basso N, 1995 [46]	Wistar	—	18/12	4	0,25	АРП
Beyer AM, 2013 [47]	Spr. Dawley	—	14/9	5	0,2	АРП
Kim YG, 2016 [48]	Spr. Dawley	—	5/6	5	0,25	АРП
Kohn M, 1991 [49]	Wistar	+	6/6	6	0,2	АРП
Ohnishi A, 1986 [50]	Spr. Dawley	+	8/8	3	0,2	АРП, ПВ, ДУ, Na ⁺ (кровь)
Sporková A, 2017 [51]	Spr. Dawley	—	6/6	4	0,25	АРП, АнгII
Suzuki H, 1981 [52]	Spr. Dawley	—	15/15	4	0,2	АРП, ПВ, ДУ, Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Wilson SK, 1987 [53]	Wistar	—	8/5	4	0,2	АРП
Garcia R, 1986 [54]	Spr. Dawley	—	8/8	3	0,2	АРП, АЛ, ПВ, ДУ
Shao W, 2016 [55]	Spr. Dawley	—	19/16	3	0,25	АнгII, ПВ, ДУ, Na ⁺ и K ⁺ (моча)
Chen WW, 2013 [56]	Spr. Dawley	+	6/6	4	0,2	АнгII, НА
Maliszewska-Scislo M, 2008 [57]	Spr. Dawley	+	7/5	6	0,2	АнгII
Maneesai P, 2017 [58]	Spr. Dawley	—	12/12	4	0,2	АнгII
Najafipour H, 2015 [59]	Spr. Dawley	+	8/8	16	0,2	АнгII
Xue H, 2015 [60]	Spr. Dawley	+	6/6	4	0,25	АнгII
Zhang Y, 2016 [61]	Spr. Dawley	+	8/8	8	0,2	АнгII
Zhu X, 2018 [62]	Spr. Dawley	—	7/7	4	0,2	АнгII, НА
Gul R, 2009 [63]	Spr. Dawley	—	19/15	8	0,2	АнгII
Kava L, 2012 [64]	Spr. Dawley	—	6/5	12	0,2	АнгII
Gao S, 2016 [65]	Spr. Dawley	+	8/8	24	0,2	АнгII
Botros FT, 2005 [66]	Spr. Dawley	—	14/11	3	0,25	АЛ
Othman HK, 2012 [67]	Нормотенз.	—	7/7	4	0,25	АЛ, Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
An MR, 1999 [68]	Spr. Dawley	—	9/9	4	0,2	ПНП
Oh YB, 2011 [69]	Spr. Dawley	—	15/10	4	0,2	ПНП
Gouvea SA, 2014 [70]	Wistar	+	8/8	2	0,2	ПВ, ДУ, Na ⁺ (моча)

Продолжение таблицы

Публикация	Линия крыс	Сообщение о рандомизации	Объем выборки опыт/контроль	Период наблюдений (нед)	d зажима (мм)	Параметры
Pasquié JL, 1994 [71]	Spr. Dawley	—	10/8	4	0,22	Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Lopes NR, 2020 [72]	Wistar	—	6/7	6	0,2	ПВ, ДУ, Na ⁺ и K ⁺ (кровь, моча), АСПН
Shimoura CG, 2017 [73]	Wistar	—	8/8*	6	0,2	ПВ, ДУ, Na ⁺ (кровь, моча), АСПН
Zhang HY, 1989 [74]	Wistar	—	18/15	4	0,2	ДУ, Na ⁺ и K ⁺ (кровь, моча)
Oliveira-Sales EB, 2013 [75]	Wistar	—	7/5	6	0,2	ДУ, Na ⁺ и K ⁺ (кровь, моча)
Theilig F, 2006 [76]	Spr. Dawley	+	10/10	1	0,2	Na ⁺ (моча)
Bahner U, 1991 [77]	Spr. Dawley	+	10/10	5	0,2	Na ⁺ и K ⁺ (кровь)
Nishi EE, 2013 [78]	Wistar	—	11/9*	6	0,2	АСПН
Oliveira-Sales EB, 2010 [79]	Wistar	—	5/5	6	0,2	АСПН
Britto RR, 1997 [80]	Wistar	—	16/16	5	0,25	БР
Carvalho-Galvão A, 2018 [81]	Wistar	+	10/10	6	0,2	БР
Cunha TM, 2013 [82]	Fisher	—	8/8	4	0,2	БР
Edmunds ME, 1990 [83]	Wistar	+	8/10	6	0,2	БР
Dargie HJ, 1977 [84]	Wistar	—	8/8	4	0,2	НА
Katholi RE, 1982 [85]	Spr. Dawley	+	20/10*	9	0,35	НА
Qi J, 2019 [86]	Spr. Dawley	+	7/7	8	0,2	САД, НА
Ishiy C, 2020 [87]	Wistar	—	6/6	6	0,2	ДУ, Na ⁺ и K ⁺ (моча)
Zhang Q, 2018 [88]	Spr. Dawley	+	8/8	4	—	БР, НА

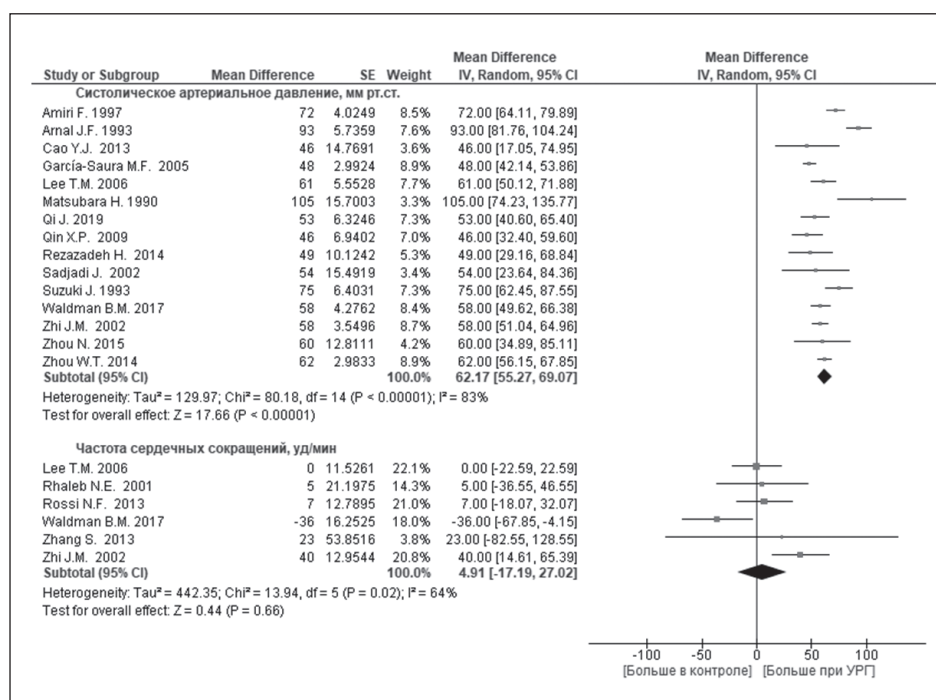
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; АРП — активность ренина плазмы; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ПНП — предсердный натрийуретический пептид; АнгII — ангиотензин II; ЧСС — частота сердечных сокращений; Na⁺ — ионы натрия; K⁺ — ионы калия; ПВ — потребление воды; ДУ — диурез; АЛ — альдостерон; НА — норадреналин; АСПН — активность симпатических почечных нервов; БР — барорецепторный рефлекс; * — в качестве контроля были использованы интактные животные; (—) — нет информации.

обратной связи), ионов Na⁺ (через рецепторы masula densa), увеличения секреции ПНП. Клинические исследования показывают, что только у 50% пациентов с реноваскулярной гипертензией наблюдается АРП выше нормы [94]. Предполагают, что в поддержании высокого уровня АД в хронической стадии реноваскулярной гипертензии участвуют внепочечные локальные РАС. Однако при этом, хотя концентрация циркулирующего АнгII существенно снижается, уровень АнгII может оставаться высоким в мозге, сердце, сосудистой стенке, надпочечниках. Также

ремоделирование сердца и сосудов, вызванное гемодинамической нагрузкой и действием АнгII, имеет существенное значение в поддержании реноваскулярной гипертензии в третьей фазе.

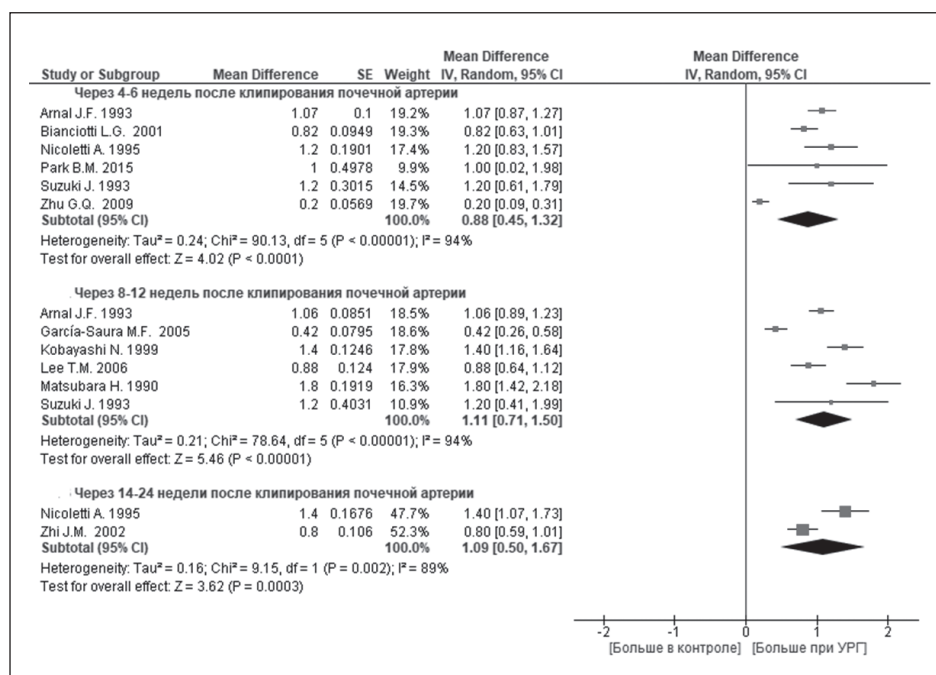
Поскольку авторы большинства экспериментальных исследований сообщают о том, что после клипирования почечной артерии специально отбирали животных с высоким уровнем АД, в нашем метаанализе изучаются процессы, происходящие при выраженной (существенной) реноваскулярной гипертензии. По данным большинства исследований,

Рисунок 2. Параметры гемодинамики при унилатеральной реноваскулярной гипертензии через 8–12 недель после клипирования почечной артерии



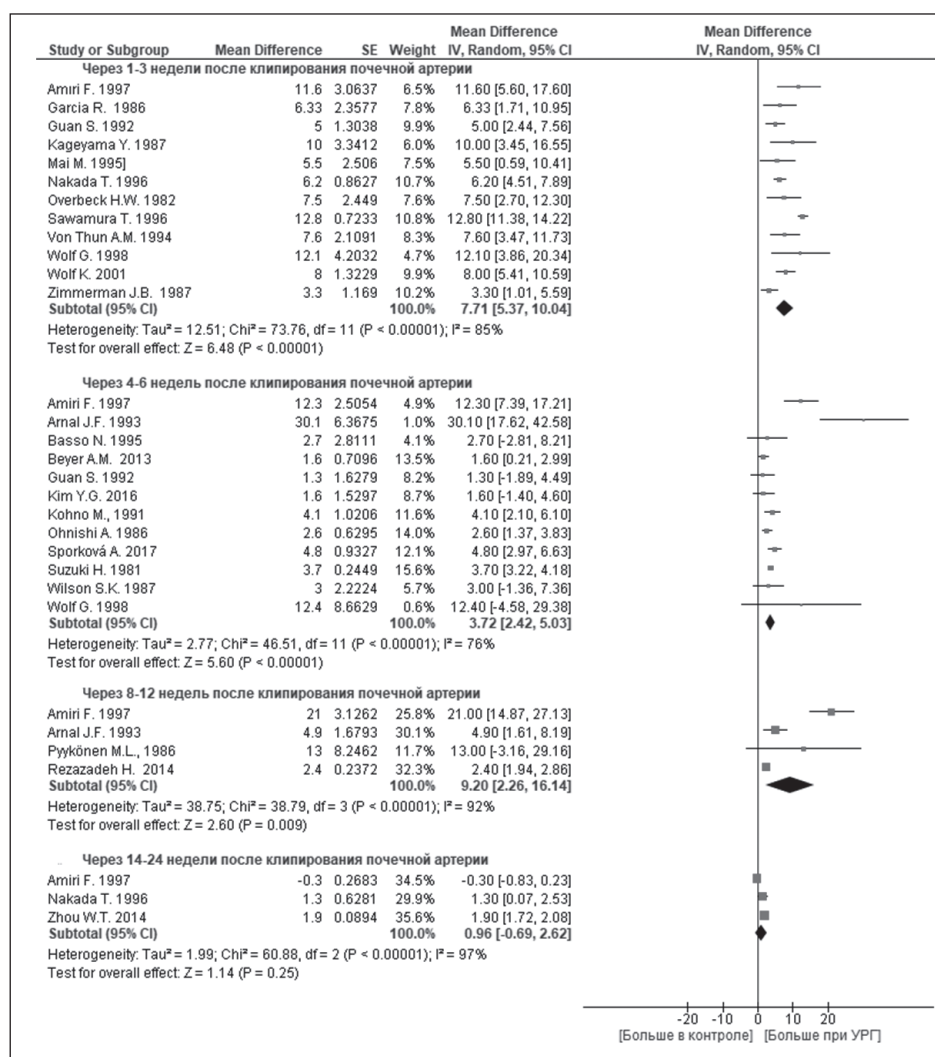
Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 3. Изменение индекса массы миокарда левого желудочка (мг/г) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 4. Динамика активности ренина плазмы (Анг I нг/мл/час) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или подгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

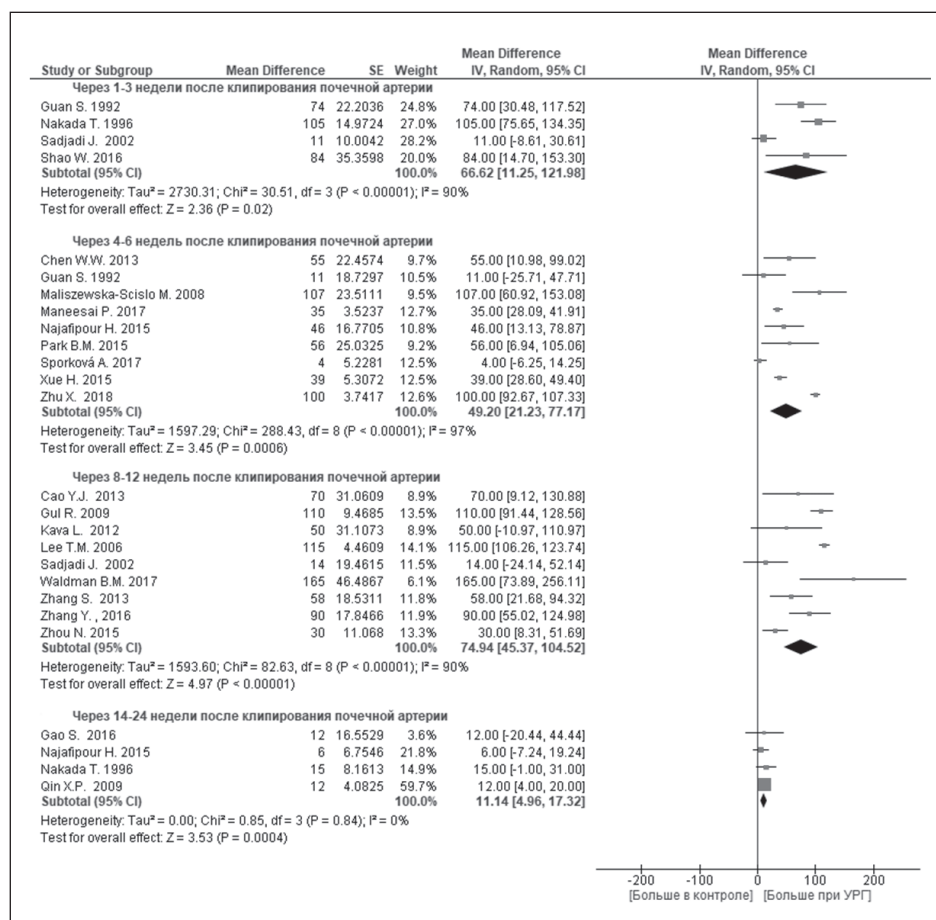
УРГ не сопровождается изменением ЧСС. Однако результаты экспериментов с использованием телеметрии [95] и крыс с SPF статусом [93] выявили учащение сердечного ритма через 6–8 недель после клипирования почечной артерии.

Результаты проведенного нами метаанализа показали увеличение АРП, концентраций Анг II и альдостерона в 1-й и 2-й фазах УРГ. Далее в хронической стадии АРП снижается до нормального уровня, концентрация циркулирующего Анг II, хотя существенно и уменьшается, но все равно остается выше, чем у контрольных животных. Также при стенозе почечной артерии наблюдается увеличение концентрации циркулирующего ПНП. Помимо ПНП, при УРГ увеличивается концентрация циркулирующего мозгового натрийуретического пептида, обладающего аналогичным действием и продуцирующегося

кардиомиоцитами желудочков сердца [30]. Метаанализ опубликованных экспериментальных исследований позволил установить, что у крыс с УРГ увеличивается потребление воды и выделение мочи, при этом концентрация циркулирующих ионов Na^+ не изменяется, а концентрация ионов K^+ снижается, что свидетельствует об удержании ионов Na^+ при УРГ. Однако оказывает ли это влияние на поддержание высокого уровня АД?

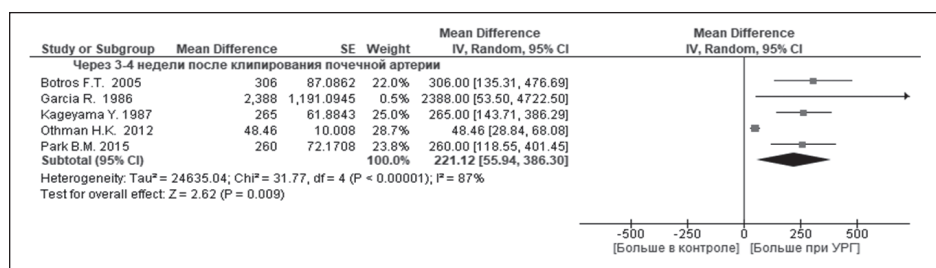
Экспериментальные исследования показали, что при диете с повышенным содержанием NaCl , хотя и наблюдается еще большее увеличение количества потребленной воды и выделенной мочи, это не усиливает гипертензию при одностороннем стенозе почечной артерии [73]. Напротив, в ряде экспериментальных работ исследователи отмечали, что диета с повышенным содержанием NaCl

Рисунок 5. Изменение концентрации циркулирующего ангиотензина II (нг/мл) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 6. Изменение концентрации циркулирующего альдостерона (нг/мл) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

значительно снижала АРП [47, 96, 97] и повышала концентрацию натрийуретического пептида в плазме [98], при этом концентрация циркулирующего Na^+ существенно не изменялась [73]. В работах [73, 97, 98] наблюдали существенное ослабление УРГ у крыс, содержащихся на диете с повышенным содержанием NaCl . Интересно отметить, что

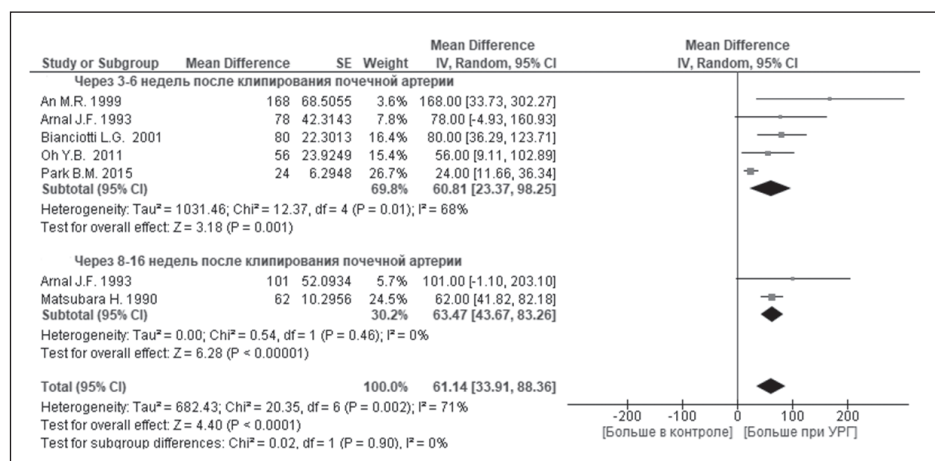
при моделировании гипертензии, вызванной периферическим введением АнгII при высокосолевого диете, наоборот, наблюдался существенный рост АД [99]. И это вполне объяснимо, поскольку при постоянном поступлении в организм экзогенных АнгII и NaCl внутреннее равновесие между РАС и натрийуретическим пептидом не имеет значения.

В других исследованиях диета с повышенным содержанием КС1 существенно уменьшала подъем АД после клипирования почечной артерии [52, 67, 74]. Кроме того, наблюдалось увеличение потребления воды и выделения мочи, повышались натрийурез и калийурез, но в то же время увеличивалась концентрация циркулирующего калия [52, 67, 74]. Диета с повышенным содержанием КС1 не предотвращала увеличение АРП при стенозировании почечной артерии [52]. Авторы полагают, что при УРГ гипокалиемия, вызванная повышенным диурезом, способствует поддержанию высокого уровня АД.

Также известно, что модуляция почечной функ-

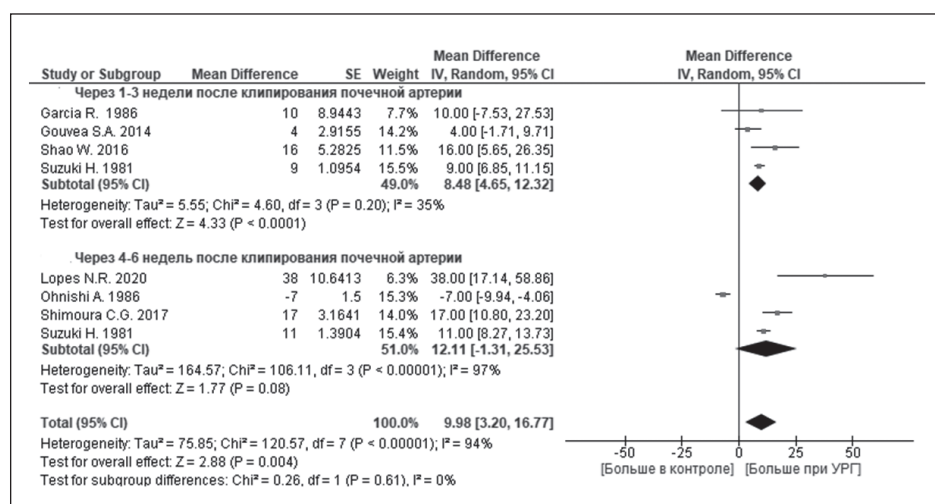
ции посредством почечных нервов играет важную роль в диурезе, натрийурезе, секреции ренина и поддержании уровня АД. Показано, что при УРГ симпатическая активность, регистрируемая на почечных нервах, существенно возрастает вследствие воздействия АнгII на периферические нервы и на центральные Анг-рецепторы, локализованные в organum subfornicale, area postrema и nucleus tractus solitarius [73, 100]. Эффекты АнгII на активность симпатической нервной системы связаны со стимуляцией передачи импульсов в симпатических ганглиях, усилением высвобождения норадреналина в симпатических терминалях, повышением чувствительности альфа-

Рисунок 7. Изменение концентрации циркулирующего предсердного натрийуретического пептида (пг/мл) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



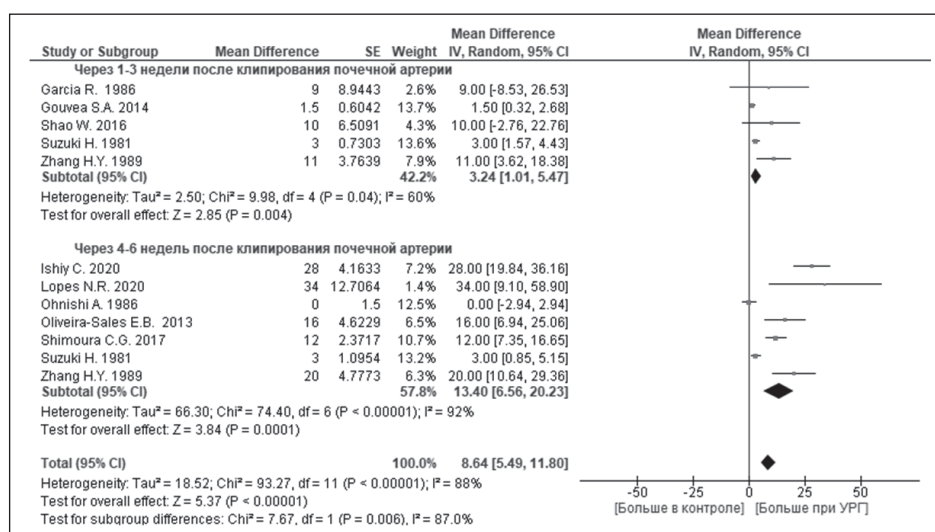
Примечание: Study or Subgroup — исследования или подгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 8. Изменение потребления воды (мл/сутки) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



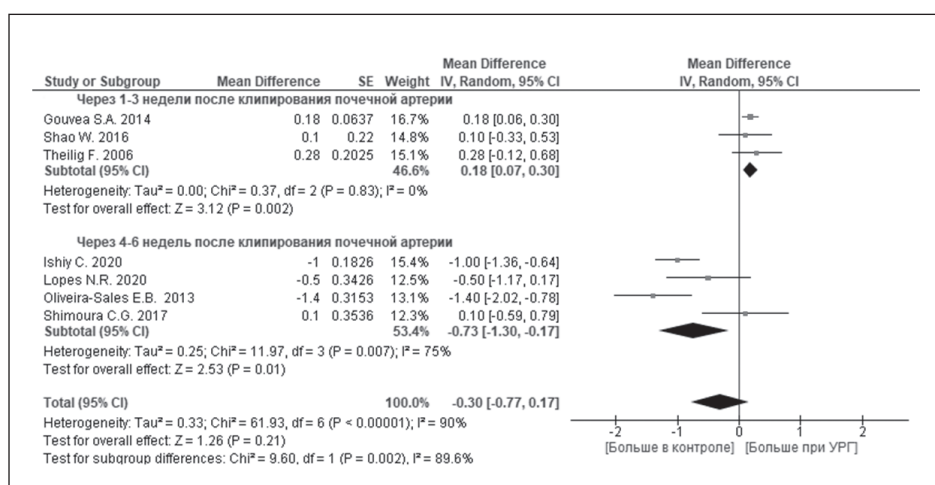
Примечание: Study or Subgroup — исследования или подгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 9. Изменение выделения мочи (мл/сутки) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 10. Изменение экскреции с мочой ионов Na⁺ (ммоль/сутки) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

рецепторов к вазоконстрикторным симпатическим стимулам и угнетением барорецепторного рефлекса [101]. Проведенный нами метаанализ подтвердил усиление базовой активности симпатических почечных нервов, угнетение барорецепторного рефлекса и увеличение концентрации норадреналина в плазме при УРГ. Таким образом, в то время как высокая концентрация АнгII в противном случае подавляла бы секрецию ренина механизмом обратной связи, одновременная симпатическая активация и низкое перфузионное давление в ишемизированной почке вместе приводят к высокому уровню циркулирующего

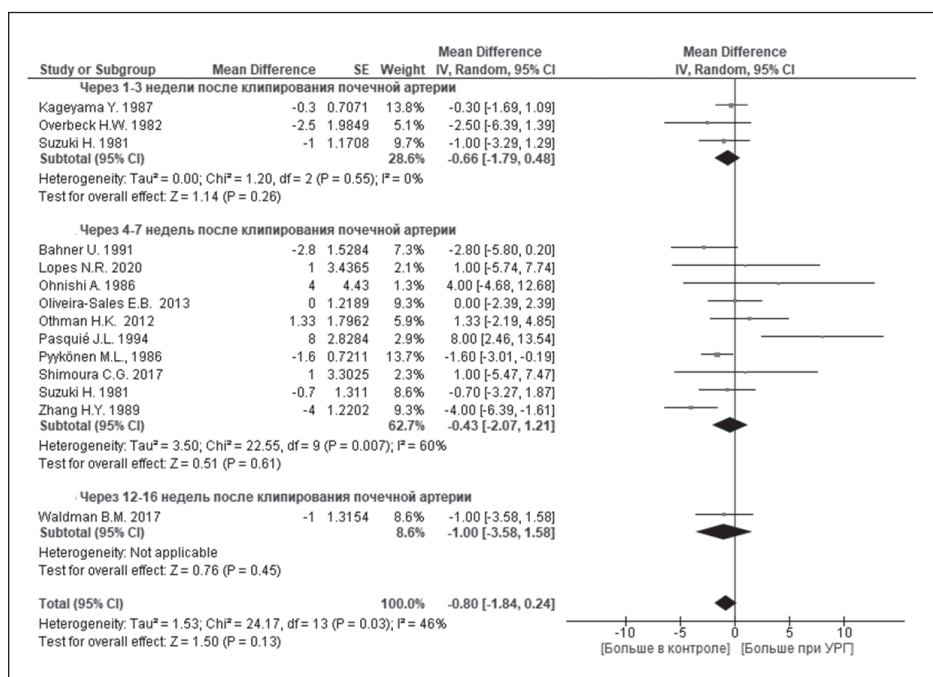
АнгII. В экспериментах на крысах денервация ишемизированной почки, проведенная через 6 недель после клипирования почечной артерии, снижала уровень АД и нормализовала концентрацию АнгII в плазме [100]; билатеральная денервация почек увеличивала потребление воды и выделение мочи, а также препятствовала развитию гипертензии или нормализовала уровень АД после стенозирования почечной артерии [70, 102]. Диета с повышенным содержанием NaCl не изменяла у крыс с УРГ базовую активность симпатических почечных нервов, но существенно усиливала барорефлекторную чув-

ствительность, скорее всего, за счет уменьшения АРП [73]. При гипертензии, вызванной экзогенным введением АнгII и NaCl, полная денервация почек не оказывала влияния ни на подъем АД, ни на водно-электролитный баланс [103].

Поддержание реноваскулярной гипертензии в хронической стадии обеспечивается, в том числе, гипертрофией сосудистой стенки и миокарда,

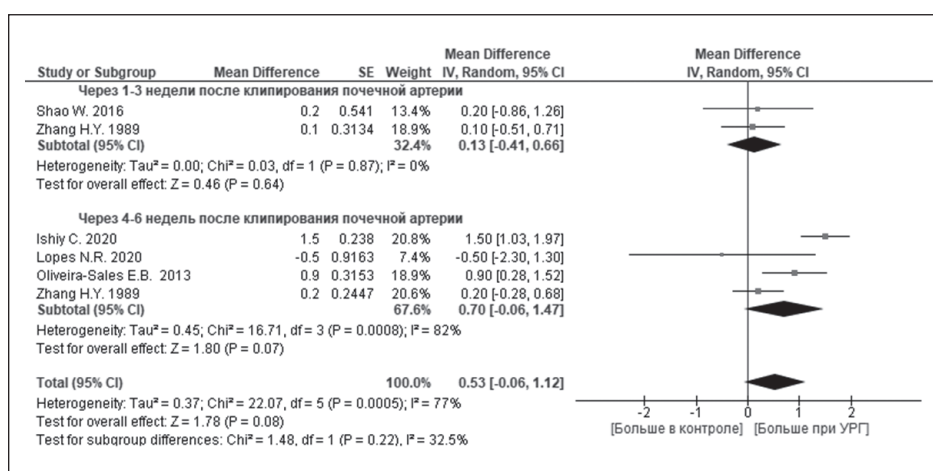
вызванной высоким уровнем АД, гиперволемией (связанной с увеличением потребления воды) и ремоделирующим действием АнгII, который участвует в процессах воспаления миокарда и сосудов посредством активации различных типов клеток и секреции цитокинов, а также увеличивает оксидативный стресс [91]. Напротив, ПНП обладает кардиопротективными свойствами: снижает гемодинамиче-

Рисунок 11. Изменение концентрации циркулирующих ионов Na^+ (ммоль/л) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



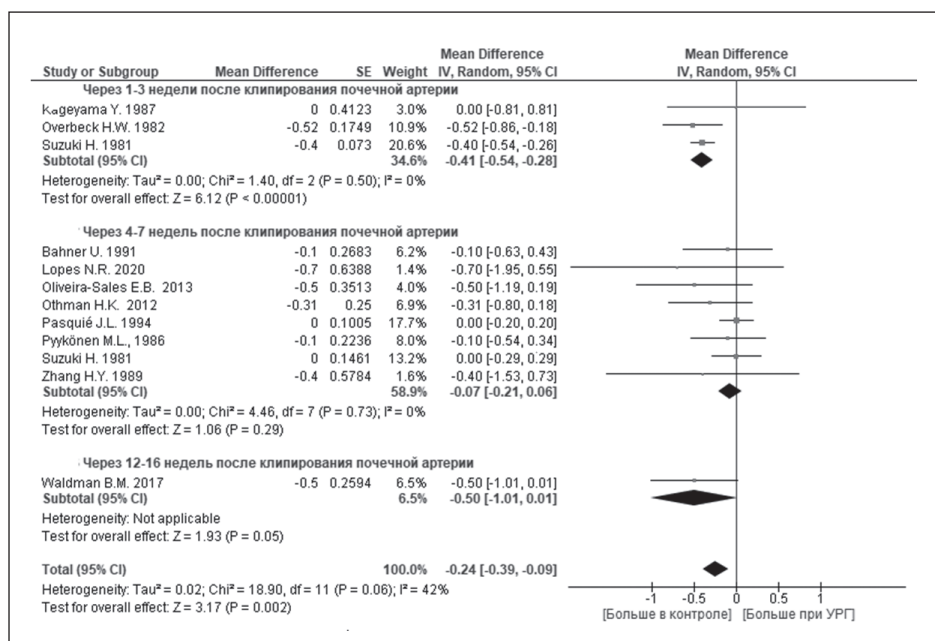
Примечание: Study or Subgroup — исследования или подгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 12. Изменение экскреции с мочой ионов K^+ (ммоль/сутки) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



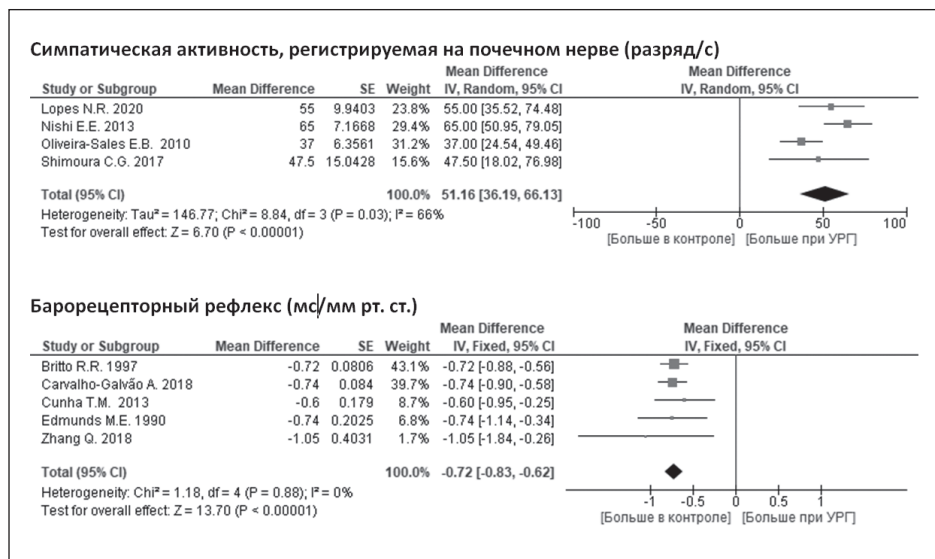
Примечание: Study or Subgroup — исследования или подгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 13. Изменение концентрации циркулирующих ионов K^+ (ммоль/л) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



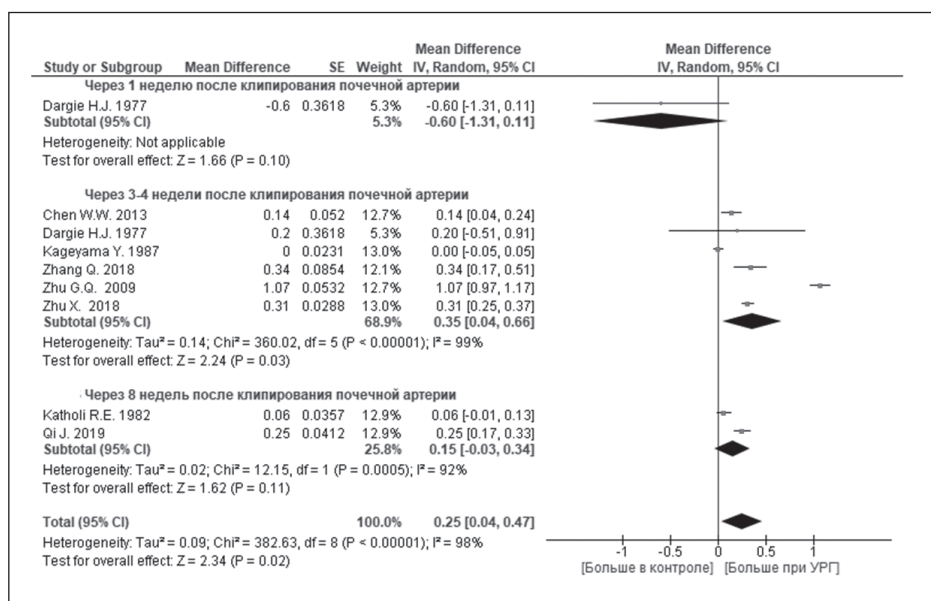
Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 14. Усиление активности симпатической нервной системы через 4–6 недель после клипирования почечной артерии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или субгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

Рисунок 15. Изменение концентрации норадреналина в плазме (нг/мл) при унилатеральной реноваскулярной гипертензии



Примечание: Study or Subgroup — исследования или подгруппы; Mean Difference — средняя амплитуда различий между группами; SE — стандартная ошибка среднего; Weight — средневзвешенный вклад исследования; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — тест на общий эффект; УРГ — унилатеральная реноваскулярная гипертензия.

скую нагрузку, усиливая диурез, уменьшает АРП, ингибирует синтез ДНК в фибробластах [9]. Диета с повышенным содержанием NaCl при УРГ способствует увеличению ИММЛЖ, несмотря на то, что снижает АРП, увеличивает ПНП и не усиливает гипертензию [71]. К настоящему времени механизм развития гипертрофии миокарда при высокосольевой диете до конца не изучен, есть предположения об участии гиперволемии, локальных РАС, а также воспалительного и окислительного стресса [104].

Результаты проведенного нами метаанализа подтверждают, что уже через 6 недель после клипирования почечной артерии у крыс с высоким уровнем АД развивается гипертрофия миокарда левого желудочка, которая существенно не прогрессирует в хронической стадии реноваскулярной гипертензии. Можно предположить, что стабилизация АД на определенном уровне, снижение АРП и увеличение секреции ПНП в поздних фазах УРГ препятствуют дальнейшему увеличению ИММЛЖ. Особенно существенно возрастает уровень мРНК гена ПНП в кардиомиоцитах желудочков [30]. Тем не менее А. Nicoletti и соавторы (1995) наблюдали, что, хотя ИММЛЖ у крыс через 1 и 4 месяца после клипирования почечной артерии существенно не различаются, фиброз, в основном вокруг коронарных артерий, более выражен через 4 месяца после стенозирования почечной артерии [31]. Другие исследователи показали прогрессирование гипертрофии стенки брюшной аорты в хронической фазе реноваскуляр-

ной гипертензии [105]. Авторы предположили, что процесс ремоделирования артериальных сосудов обеспечивается высокой концентрацией АнгII внутри сосудистой стенки.

В итоге результаты нашего метаанализа литературных данных подтвердили участие РАС в поддержании УРГ даже на хронической стадии, при этом мы не получили убедительных доказательств существенного влияния натрий-объем-зависимых механизмов на подъем АД при данной модели гипертензии. Это, вероятно, связано с тем, что удержание ионов Na⁺ активирует гипотензивные механизмы: способствует снижению АРП, усиливает барорецепторный рефлекс, стимулирует секрецию ПНП. Действительно, в многочисленных экспериментальных исследованиях доказано выраженное антигипертензивное действие ингибиторов АПФ и блокаторов АнгII-рецепторов на разных стадиях УРГ [13, 15, 19, 25, 26, 31, 62, 65, 106, 107], в то время как монотерапия диуретиками (даже калийсберегающими) в опытах на животных в данной модели гипертензии не показала существенного гипотензивного эффекта [31, 107, 108, 109].

Заключение

1. РАС принимает участие в поддержании УРГ даже на хронической стадии.
2. Не получено убедительных доказательств существенного влияния натрий-объем-зависимых механизмов на подъем АД при УРГ. Удержание ио-

нов Na^+ при данной модели гипертензии активирует гипотензивные механизмы: способствует снижению АРП, усиливает барорецепторный рефлекс, стимулирует секрецию ПНП.

3. При УРГ происходит вымывание ионов K^+ из организма, что может способствовать поддержанию высокого уровня АД.

4. Увеличение активности симпатических почечных нервов и угнетение барорецепторного рефлекса способствуют поддержанию УРГ.

5. При УРГ развивается гипертрофия миокарда левого желудочка, которая существенно не прогрессирует в хронической стадии.

Финансирование / Funding

Работа финансирована из средств Государственного задания № 056–00109–21–02. / The work was funded by 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. Mehta AN, Fenves A. Current opinions in renovascular hypertension. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2010;23(3):246–249.
2. Ram CV. Renovascular hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1997;6(6):575–579.
3. Барсуков А. В., Корнейчук Н. Н., Шустов С. Б. Высокорецидивные артериальные гипертензии: от симптома к диагнозу. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2017;9(2):7–18. [Barsukov AV, Korneychuk NN, Shustov SB. High-renin hypertension: from symptom to diagnosis. *Bulletin of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2017;9(2):7–18. In Russian].
4. Nandwani A, Kher V. Renovascular hypertension. *Hypertens J*. 2016;2(2):86–95.
5. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med*. 1934;59(3):347–379.
6. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol*. 1992;2(11):1608–1616.
7. Кирищева Э. К., Шутов А. М., Серов В. А., Осипенко А. А., Каменев Е. В. Частота и выраженность атеросклероза почечных артерий у больных с артериальной гипертензией первой и второй степеней тяжести. Ульяновский медико-биологический журнал. 2015;4:31–37. [Kirischeva EK, Shutov AM, Serov VA, Osipenko AA, Kamenev EV. The incidence and severity of renal artery atherosclerosis in patients with arterial hypertension first and degree of gravity. *Ulyanovskiy Mediko-biologicheskii Zhurnal = Ulyanovsk Medical Biological Journal*. 2015;4:31–37. In Russian].
8. Olin JW. Renal artery disease: diagnosis and management. *Mt Sinai J Med*. 2004;71(2):73–85.
9. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2006;69(2):318–328.
10. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57(6):450–458.
11. Guraya SY. The usage of social networking sites by medical students for educational purposes: a meta-analysis and systematic review. *N Am J Med Sci*. 2016;8(7):268.
12. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-analysis*. Wiley: Chichester. 2009.
13. Amiri F, Garcia R. Renal angiotensin II receptor regulation in two-kidney, one clip hypertensive rats: effect of ACE inhibition. *Hypertension*. 1997;30(3Pt1):337–344.
14. Arnal JF, el Amrani AI, Chatellier G, Ménard J, Michel JB. Cardiac weight in hypertension induced by nitric oxide synthase blockade. *Hypertension*. 1993;22(3):380–387.
15. Cao YJ, He X, Wang N, He LC. Effects of imperatorin, the active component from *Radix Angelicae* (Baizhi), on the blood pressure and oxidative stress in 2K, 1C hypertensive rats. *Phytomedicine*. 2013;20(12):1048–1054. doi:10.1016/j.phymed.2013.04.021
16. García-Saura MF, Galisteo M, Villar IC, Bermejo A, Zarzuelo A, Vargas F et al. Effects of chronic quercetin treatment in experimental renovascular hypertension. *Mol Cell Biochem*. 2005;270(1–2):147–155.
17. Lee TM, Lin MS, Tsai CH, Chang NC. Effect of pravastatin on left ventricular mass in the two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(6):H2705–H2713.
18. Matsubara H, Yamamoto J, Hirata Y, Mori Y, Oikawa S, Inada M. Changes of atrial natriuretic peptide and its messenger RNA with development and regression of cardiac hypertrophy in renovascular hypertensive rats. *Circ Res*. 1990;66(1):176–184.
19. Qin XP, Zeng SY, Tian HH, Deng SX, Ren JF, Zheng YB et al. Involvement of prolylcarboxypeptidase in the effect of rutaecarpine on the regression of mesenteric artery hypertrophy in renovascular hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36(3):319–324. doi:10.1111/j.1440-1681.2008.05079.x
20. Rezazadeh H, Hosseini Kahnouei M, Hassanshahi G, Allahtavakoli M, Shamsizadeh A, Roohbakhsh A et al. Regulatory effects of chronic low-dose morphine on nitric oxide level along with baroreflex sensitivity in two-kidney one-clip hypertensive rats. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(3):194–200.
21. Sadjadi J, Puttaparthi K, Welborn MB, Rogers TE, Moe O, Clagett GP et al. Upregulation of autocrine-paracrine renin-angiotensin systems in chronic renovascular hypertension. *J Vasc Surg*. 2002;36(2):386–392.
22. Suzuki J, Matsubara H, Urakami M, Inada M. Rat angiotensin II (type 1A) receptor mRNA regulation and subtype expression in myocardial growth and hypertrophy. *Circ Res*. 1993;73(3):439–447.
23. Waldman BM, Augustyniak RA, Chen H, Rossi NF. Effects of voluntary exercise on blood pressure, angiotensin II, aldosterone, and renal function in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Integr Blood Press Control*. 2017;10:41–51. doi:10.2147/IBPC.S147122
24. Zhi JM, Zhao LY, Jiao XY, Zhao RR. Changes in autoantibody against cardiovascular AT1-receptor during development of renovascular hypertension in rats. *Sheng Li Xue Bao*. 2002;54(4):317–320.
25. Zhou N, Zhang Y, Wang T, He J, He H, He L. The imperatorin derivative OW1, a new vasoactive compound, inhibits VSMC proliferation and extracellular matrix hyperplasia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;284(2):125–133. doi:10.1016/j.taap.2015.02.019
26. Zhou WT, Abdurahman A, Abdusalam E, Yiming W, Abliz P, Aji Q et al. Effect of *Cydonia oblonga* Mill. Leaf extracts or captopril on blood pressure and related biomarkers in renal

- hypertensive rats. *J Ethnopharmacol.* 2014;153(3):635–40. doi:10.1016/j.jep.2014.03.014
27. Rhaleb NE, Peng H, Yang XP, Liu YH, Mehta D, Ezan E et al. Long-term effect of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline on left ventricular collagen deposition in rats with 2-kidney, 1-clip hypertension. *Circulation.* 2001;103(25):3136–3141.
28. Rossi NF, Chen H, Maliszewska-Scislo M. Paraventricular nucleus control of blood pressure in two-kidney, one-clip rats: effects of exercise training and resting blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305(11): R 1390–R 1400. doi:10.1152/ajpregu.00546.2012
29. Zhang S, Li H, Li Y, Zhang F, Liu Y, Chen X. Nicousamide normalizes renovascular hypertension in two-kidney one-clip hypertensive rats. *Biomed Rep.* 2013;1(1):89–92.
30. Bianciotti LG, de Bold AJ. Modulation of cardiac natriuretic peptide gene expression following endothelin type A receptor blockade in renovascular hypertension. *Cardiovasc Res.* 2001;49(4):808–816.
31. Nicoletti A, Heudes D, Hinglais N, Appay MD, Philippe M, Sassy-Prigent C et al. Left ventricular fibrosis in renovascular hypertensive rats. Effect of losartan and spironolactone. *Hypertension.* 1995;26(1):101–111.
32. Park BM, Gao S, Cha SA, Kim SH. Attenuation of renovascular hypertension by cyclooxygenase-2 inhibitor partly through ANP release. *Peptides.* 2015;69:1–8. doi:10.1016/j.peptides.2015.03.022
33. Zhu GQ, Xu Y, Zhou LM, Li YH, Fan LM, Wang W et al. Enhanced cardiac sympathetic afferent reflex involved in sympathetic overactivity in renovascular hypertensive rats. *Exp Physiol.* 2009;94(7):785–794. doi:10.1113/expphysiol.2008.046565
34. Kobayashi N, Kobayashi K, Hara K, Higashi T, Yanaka H, Yagi S et al. Benidipine stimulates nitric oxide synthase and improves coronary circulation in hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 1999;12(5):483–491.
35. Pyykönen ML, Ylitalo P, Karp M, Nurmi AK, Tikkanen I. The effect of sodium load on the development of hypertension, plasma renin and kininogen in rats with renal artery constriction. *Acta Physiol Scand.* 1986;127(4):461–466. doi:10.1111/j.1748-1716.1986.tb07929.x
36. Guan S, Fox J, Mitchell KD, Navar LG. Angiotensin and angiotensin converting enzyme tissue levels in two-kidney, one clip hypertensive rats. *Hypertension.* 1992;20(6):763–767.
37. Kageyama Y, Suzuki H, Arima K, Saruta T. Oral calcium treatment lowers blood pressure in renovascular hypertensive rats by suppressing the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 1987;10(4):375–382.
38. Mai M, Hilgers KF, Wagner J, Mann JF, Geiger H. Expression of angiotensin-converting enzyme in renovascular hypertensive rat kidney. *Hypertension.* 1995;25(4Pt2):674–478.
39. Nakada T, Iijima Y, Kubota Y, Watanabe M, Ishigooka M, Suzuki H. Increased vascular collagen and noncollagenous protein synthesis contributes to sustain chronic phase of two-kidney, one-clip renovascular hypertension. *J Urol.* 1996;156(3):1180–1185.
40. Overbeck HW, Grissette DE. Sodium pump activity in arteries of rats with Goldblatt hypertension. *Hypertension.* 1982;4(1):132–139.
41. Sawamura T, Nakada T. Role of dopamine in the striatum, renin-angiotensin system and renal sympathetic nerve on the development of two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension. *J Urol.* 1996;155(3):1108–1111.
42. Von Thun AM, el-Dahr SS, Vari RC, Navar LG. Modulation of renin-angiotensin and kallikrein gene expression in experimental hypertension. *Hypertension.* 1994;23(1):1131–1136.
43. Wolf G, Schneider A, Wenzel U, Helmchen U, Stahl RA. Regulation of glomerular TGF-beta expression in the contralateral kidney of two-kidney, one-clip hypertensive rats. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(5):763–772.
44. Wolf K, Kurtz A, Pfeifer M, Höcherl K, Riegger GA, Krämer BK. Different regulation of left ventricular ANP, BNP and adrenomedullin mRNA in the two-kidney, one-clip model of renovascular hypertension. *Pflugers Arch.* 2001;442(2):212–217.
45. Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK. Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. *J Clin Invest.* 1987;80(2):443–457.
46. Basso N, Kurnjek ML, Ruiz P, Cannata MA. Effect of EXP 3174 on blood pressure of normoreninemic renal hypertensive rats. *Hypertension.* 1995;25(2):283–287.
47. Beyer AM, Fredrich K, Lombard JH. AT1 receptors prevent salt-induced vascular dysfunction in isolated middle cerebral arteries of 2 kidney-1 clip hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2013;26(12):1398–1404. doi:10.1093/ajh/hpt129
48. Kim YG, Lee SH, Kim SY, Lee A, Moon JY, Jeong KH et al. Sequential activation of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of hypertensive nephropathy in Goldblatt rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(1): F195–F206. doi:10.1152/ajprenal.00001.2015
49. Kohno M, Murakawa K, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Fukui T et al. Plasma immunoreactive endothelin-1 in experimental malignant hypertension. *Hypertension.* 1991;18(1):93–100.
50. Ohnishi A, Branch RA, Jackson K, Hamilton R, Biaggioni I, Deray G et al. Chronic caffeine administration exacerbates renovascular, but not genetic, hypertension in rats. *J Clin Invest.* 1986;78(4):1045–1050.
51. Sporková A, Čertíková Chábová V, Doležalová Š, Jichová Š, Kopkan L, Vaňourková Z et al. Fenofibrate Attenuates hypertension in Goldblatt hypertensive rats: role of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in the nonclipped kidney. *Am J Med Sci.* 2017;353(6):568–579. doi:10.1016/j.amjms.2017.04.009
52. Suzuki H, Kondo K, Saruta T. Effect of potassium chloride on the blood pressure in two-kidney, one clip Goldblatt hypertensive rats. *Hypertension.* 1981;3(5):566–573.
53. Wilson SK, Lynch DR, Snyder SH. Angiotensin-converting enzyme labeled with [3H] captopril. Tissue localizations and changes in different models of hypertension in the rat. *J Clin Invest.* 1987;80(3):841–851.
54. Garcia R, Thibault G, Gutkowska J, Cantin M. Effect of chronic infusion of atrial natriuretic factor on plasma and urinary aldosterone, plasma renin activity, blood pressure and sodium excretion in 2-K, 1-C hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A.* 1986;8(7):1127–1147. doi:10.3109/10641968609045478
55. Shao W, Miyata K, Katsurada A, Satou R, Seth DM, Rosales CB et al. Increased angiotensinogen expression, urinary angiotensinogen excretion, and tissue injury in nonclipped kidneys of two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(2):F278–F290. doi:10.1152/ajprenal.00419.2015
56. Chen WW, Sun HJ, Zhang F, Zhou YB, Xiong XQ, Wang JJ et al. Salusin-β in paraventricular nucleus increases blood pressure and sympathetic outflow via vasopressin in hypertensive rats. *Cardiovasc Res.* 2013;98(3):344–351. doi:10.1093/cvr/cvt031
57. Maliszewska-Scislo M, Chen H, Augustyniak RA, Seth D, Rossi NF. Subfornical organ differentially modulates baroreflex function in normotensive and two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295(3): R 741–R 750. doi:10.1152/ajpregu.00157.2008
58. Maneesai P, Bunbupha S, Kukongviriyapan U, Senggunprai L, Kukongviriyapan V, Prachaney P et al. Effect of asiatic acid on the Ang II-AT₁R-NADPH oxidase-NF-κB pathway in renovascularhypertensive rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2017;390(10):1073–1083. doi:10.1007/s00210-017-1408-x

59. Najafipour H, Vakili A, Shahouzei B, Soltani Hekmat A, Masoomi Y, Yeganeh Hajahmadi M et al. Investigation of changes in apelin receptor mRNA and protein expression in the myocardium and aorta of rats with two-kidney, one-clip (2K1C) Goldblatt hypertension. *J Physiol Biochem*. 2015;71(2):165–175. doi:10.1007/s13105-015-0394-z
60. Xue H, Zhou S, Xiao L, Guo Q, Liu S, Wu Y. Hydrogen sulfide improves the endothelial dysfunction in renovascular hypertensive rats. *Physiol Res*. 2015;64(5):663–672.
61. Zhang Y, Yu XJ, Chen WS, Gao HL, Liu KL, Shi XL et al. Exercise training attenuates renovascular hypertension partly via RAS-ROS-glutamate pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Sci Rep*. 2016;6:37467. doi:10.1038/srep37467
62. Zhu X, Zhou Z, Zhang Q, Cai W, Zhou Y, Sun H et al. Vascular administration ameliorates hypertension and cardiovascular remodeling in renovascular hypertensive rats. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):926–937. doi:10.1002/jcb.26258
63. Gul R, Park JH, Kim SY, Jang KY, Chae JK, Ko JK et al. Inhibition of ADP-ribosyl cyclase attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 2009;81(3):582–591. doi:10.1093/cvr/cvn232
64. Kava L, Rossi NF, Mattingly R, Yingst DR. Increased expression of Na, K-ATPase and a selective increase in phosphorylation at Ser-11 in the cortex of the 2-kidney, 1-clip hypertensive rat. *Am J Hypertens*. 2012;25(4):487–491. doi:10.1038/ajh.2011.247
65. Gao S, Park BM, Cha SA, Bae UJ, Park BH, Park WH et al. Oxidative stress increases the risk of pancreatic β cell damage in chronic renal hypertensive rats. *Physiol Rep*. 2016;4(16):pii: e12900. doi:10.14814/phy2.12900
66. Botros FT, Schwartzman ML, Stier CT, Goodman AI, Abraham NG. Increase in heme oxygenase-1 levels ameliorates renovascular hypertension. *Kidney Int*. 2005;68(6):2745–2755.
67. Othman HK, Almas M, Mahmud R. Effects of potassium and magnesium on some hemodynamic and renal function related parameters in 2k1c hypertensive rats. *IOSR J Pharmacy*. 2012;2(6):33–42.
68. An MR, Chung YJ, Kang DG, Nam SC, Lee J. Augmented expression of cardiac atrial natriuretic peptide system in hypertensive rats. *J Korean Med Sci*. 1999;14(5):497–501.
69. Oh YB, Gao S, Shah A, Kim JH, Park WH, Kim SH. Endogenous angiotensin II suppresses stretch-induced ANP secretion via AT1 receptor pathway. *Peptides*. 2011;32(2):374–381. doi:10.1016/j.peptides.2010.10.031
70. Gouvea SA, Tiradentes RV, Santuzzi CH, Mengal V, Futuro Neto Hde A, Silva NF et al. Role of renal nerves in the treatment of renovascular hypertensive rats with L-arginine. *Int J Hypertens*. 2014;2014:735627. doi:10.1155/2014/735627
71. Pasquie JL, Jover B, du Cailar G, Mimran A. Sodium but not chloride ion modulates left ventricular hypertrophy in two-kidney, one clip hypertension. *J Hypertens*. 1994;12(9):1013–1018.
72. Lopes NR, Milanez MIO, Martins BS, Veiga AC, Ferreira GR, Gomes GN et al. Afferent innervation of the ischemic kidney contributes to renal dysfunction in renovascular hypertensive rats. *Pflugers Arch*. 2020;472(3):325–334. doi:10.1007/s00424-019-02346-4
73. Shimoura CG, Lincevicius GS, Nishi EE, Girardi AC, Simon KA, Bergamaschi CT et al. Increased dietary salt changes baroreceptor sensitivity and intrarenal renin-angiotensin system in Goldblatt hypertension. *Am J Hypertens*. 2017;30(1):28–36.
74. Zhang HY, Li HQ, Lu MW. Effects of dietary K on blood pressure, prostaglandin, and kallikrein in renovascular hypertensive rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1989;10(5):418–421.
75. Oliveira-Sales EB, Maquigussa E, Smedo P, Pereira LG, Ferreira VM, Câmara NO et al. Mesenchymal stem cells (MSC) prevented the progression of renovascular hypertension, improved renal function and architecture. *PLoS One*. 2013;8(11):e78464. doi:10.1371/journal.pone.0078464
76. Theilig F, Debiec H, Nafz B, Ronco P, Nüsing R, Seyberth HW et al. Renal cortical regulation of COX-1 and functionally related products in early renovascular hypertension (rat). *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;291(5):F987–F994.
77. Bahner U, Geiger H, Palkovits M, Ganten D, Klotz B, Heidland A. Changes in the central ANF-system of renovascular hypertensive rats. *Kidney Int*. 1991;39(1):33–38.
78. Nishi EE, Bergamaschi CT, Oliveira-Sales EB, Simon KA, Campos RR. Losartan reduces oxidative stress within the rostral ventrolateral medulla of rats with renovascular hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26(7):858–865. doi:10.1093/ajh/hpt037
79. de Oliveira-Sales EB, Nishi EE, Boim MA, Dolnikoff MS, Bergamaschi CT, Campos RR. Upregulation of AT1R and iNOS in the rostral ventrolateral medulla (RVLM) is essential for the sympathetic hyperactivity and hypertension in the 2K-1C Wistar rat model. *Am J Hypertens*. 2010;23(7):708–715. doi:10.1038/ajh.2010.64
80. Britto RR, Santos RA, Fagundes-Moura CR, Khosla MC, Campagnole-Santos MJ. Role of angiotensin-(1–7) in the modulation of the baroreflex in renovascular hypertensive rats. *Hypertension*. 1997;30(3Pt2):549–556.
81. Carvalho-Galvão A, Gadelha DDA, de Brito Alves JL, Khan BA, Castro-Gomez RJH, Cruz JC et al. A newly isolated carboxymethyl-glucan (CM-G) restores depressed baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. *Front Physiol*. 2018;9:607.
82. Cunha TM, Lima WG, Silva ME, Souza Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Alzamora AC. The nonpeptide ANG-(1–7) mimic AVE0991 attenuates cardiac remodeling and improves baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. *Life Sci*. 2013;92(4–5):266–275. doi:10.1016/j.lfs.2012.12.008
83. Edmunds ME, Russell GI, Burton PR, Swales JD. Baroreceptor-heart rate reflex function before and after surgical reversal of two-kidney, one-clip hypertension in the rat. *Circ Res*. 1990;66(6):1673–1680.
84. Dargie HJ, Franklin SS, Reid JL. Central and peripheral noradrenaline in the two kidney model of renovascular hypertension in the rat. *Br J Pharmacol*. 1977;61(2):213–215.
85. Katholi RE, Whitlow PL, Winternitz SR, Oparil S. Importance of the renal nerves in established two-kidney, one clip Goldblatt hypertension. *Hypertension*. 1982;4(3Pt 2):166–174.
86. Qi J, Yu XJ, Fu LY, Liu KL, Gao TT, Tu JW et al. Exercise training attenuates hypertension through TLR4/MyD88/NF- κ B signaling in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Front Neurosci*. 2019;13:1138. doi:10.3389/fnins.2019.01138
87. Ishiy CSRA, Ormanji MS, Maquigussa E, Ribeiro RS, da Silva Novaes A, Boim MA. Comparison of the effects of mesenchymal stem cells with their extracellular vesicles on the treatment of kidney damage induced by chronic renal artery stenosis. *Stem Cells Int*. 2020;2020:8814574. doi:10.1155/2020/8814574
88. Zhang Q, Tan YY, Liu XH, Yao FR, Cao DY. Electroacupuncture improves baroreflex and γ -aminobutyric acid type B receptor-mediated responses in the nucleus tractus solitarius of hypertensive rats. *Neural Plast*. 2018;2018:8919347. doi:10.1155/2018/8919347
89. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of renovascular hypertension. *Hypertension*. 1991;17(5):707–719.
90. Polson JW, Dampney RA, Boscan P, Pickering AE, Paton JF. Differential baroreflex control of sympathetic drive by angiotensin II in the nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(5):1954–1960.
91. Kurdi M, Booz GW. New take on the role of angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis. *Hypertension*. 2011;57(6):1034–1038. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172700

92. Garcia-Espinosa MA, Shaltout HA, Gallagher PE, Chappell MC, Diz DI. In vivo expression of angiotensin-(1–7) lowers blood pressure and improves baroreflex function in transgenic (mRen2)27 rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;60(2):150–157.
93. Кузьменко Н. В., Князева А. А., Головкин А. С., Крутиков А. Н., Мишанин А. И., Павлов Г. С. и др. К анализу возможных механизмов развития унилатеральной вазоренальной гипертензии. *Российский физиологический журнал*. 2017;103(12):1377–1394. [Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Golovkin AS, Krutikov AN, Mishanin AI, Pavlov GS et al. To the analysis of a possible mechanisms of unilateral vasorenal hypertension development. *Russian Journal of Physiology*. 2017;103(12):1377–1394. In Russian].
94. Nandwani A, Kher V. Renovascular hypertension. *Hypertens J*. 2016;2(2):86–95. doi:10.5005/jp-journals-10043-0037
95. Oliveira-Sales EB, Toward MA, Campos RR, Paton JF. Revealing the role of the autonomic nervous system in the development and maintenance of Goldblatt hypertension in rats. *Auton Neurosci*. 2014;183(100):23–29.
96. Liu DT, Birchall I, Kincaid-Smith P, Whitworth JA. Effect of dietary sodium chloride on the development of renal glomerular and vascular lesions in hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1993;20(12):763–772. doi:10.1111/j.1440-1681.1993.tb03014.x
97. Jackson CA, Navar LG. Arterial pressure and renal function in two-kidney, one clip Goldblatt hypertensive rats maintained on a high-salt intake. *J Hypertens*. 1986;4(2):215–221.
98. Lee J, Kim JK, Choi KC, Gill WS. High salt intake attenuates the development of hypertension in two-kidney, one-clip Goldblatt rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1991;197(2):181–185.
99. Osborn JW, Fink GD. Region-specific changes in sympathetic nerve activity in angiotensin II-salt hypertension in the rat. *Exp Physiol*. 2010;95(1):61–68.
100. Rossi NF, Pajewski R, Chen H, Littrup PJ, Maliszewska-Scislo M. Hemodynamic and neural responses to renal denervation of the nerve to the clipped kidney by cryoablation in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(2): R 197–R 208. doi:10.1152/ajpregu.00331.2015
101. Конради А. О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(6):577–583. [Konradi AO. Interrelation between sympathetic and renin-angiotensin systems: Role in arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2012;18(6):577–583. In Russian].
102. Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Рубанова Н. С. Вазоренальная артериальная гипертензия в условиях денервации почек. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(6):552–558. [Tsyrlin VF, Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS. Renovascular hypertension in kidney denervation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;2(6):552–558. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-552-558. In Russian].
103. Foss JD, Fiege J, Shimizu Y, Collister JP, Mayerhofer T, Wood L et al. Role of afferent and efferent renal nerves in the development of AngII-salt hypertension in rats. *Physiol Rep*. 2018;6(3):e13602. doi:10.14814/phy2.13602
104. Katayama IA, Pereira RC, Dopena EP, Shimizu MH, Furukawa LN, Oliveira IB et al. High-salt intake induces cardiomyocyte hypertrophy in rats in response to local angiotensin II type 1 receptor activation. *J Nutr*. 2014;144(10):1571–1578. doi:10.3945/jn.114.192054
105. Morishita R, Higaki J, Miyazaki M, Ogihara T. Possible role of the vascular renin-angiotensin system in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension*. 1992;19(2Suppl):II62–II67.
106. Ling Q, Guo ZG, Su Z, Guo X. Regression of cardiac hypertrophy and myosin isoenzyme patterns by losartan and captopril in renovascular hypertensive rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1994;15(3):206–210.
107. Wang YX, Gavras I, Wierzbica T, Gavras H. Comparison of systemic and regional hemodynamic effects of a diuretic, an angiotensin II receptor antagonist, and an angiotensin-converting enzyme inhibitor in conscious renovascular hypertensive rats. *J Lab Clin Med*. 1992;119(3):267–272.
108. Ceron CS, Castro MM, Rizzi E, Montenegro MF, Fontana V, Salgado MC et al. Spironolactone and hydrochlorothiazide exert antioxidant effects and reduce vascular matrix metalloproteinase-2 activity and expression in a model of renovascular hypertension. *Br J Pharmacol*. 2010;160(1):77–87. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00678.x
109. Kopecky RT, Thomas FD, McAfee JG. Furosemide augments the effects of captopril on nuclear studies in renovascular stenosis. *Hypertension*. 1987;10(2):181–188.

Информация об авторах

Кузьменко Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–6027–7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

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

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1515–1616, e-mail: pliss@niiekf.ru.

Author information

Natalia V. Kuzmenko, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–6027–7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

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

Mikhail G. Pliss, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–1515–1616, e-mail: pliss@niiekf.ru.