

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.175:616.61



Влияние блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на состояние микроциркуляции кожи крыс с нарушением функции почек

Г. Т. Иванова¹, М. Х. Хасун², М. М. Парастаева²,
А. Ш. Румянцев^{2, 3}, О. Н. Береснева²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Иванова Галина Тажимовна,
ФГБУН «Институт физиологии
им. И. П. Павлова РАН»,
наб. Макарова, д. 6, Санкт-Петербург,
Россия, 199034.
Тел.: 8 (812) 328–07–01.
E-mail: ivanovagt@infran.ru

Статья поступила в редакцию
24.03.24 и принята к печати 02.05.24.

Резюме

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) участвует в регуляции функции почек и артериального давления (АД). При дисфункции почек гиперактивация РААС приводит к росту АД и нарушению проницаемости клубочкового фильтра нефрона. Блокада РААС рассматривается как один из методов нефропротекции. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокатора рецепторов ангиотензина 1-го типа (БРА), селективного блокатора медленных кальциевых каналов (БКК) на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс с нефрэктомией (НЭ), получавших высокосолевою диету (ВСД). **Материалы и методы.** Исследовали 5 групп крыс Wistar. SO-группу составили ложнооперированные животные, получавшие стандартный рацион, HS+NE-группу — крысы, подвергнутые $\frac{3}{4}$ НЭ, получавшие ВСД (4 % NaCl). HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los-группы — животные, подвергнутые $\frac{3}{4}$ НЭ, получавшие ВСД и БКК лерканидипин (Ler, 3 мг/кг), ИАПФ лизиноприл (Lis, 30 мг/кг) или БРА лозартан (Los, 10 мг/кг) соответственно. Через 4 месяца после НЭ проводили исследование кожного кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). **Результаты.** У крыс HS+NE-группы уремия сопровождается ростом АД (на 16,9 % по сравнению с SO-группой). Применение ИАПФ и БРА у крыс с НЭ и ВСД препятствует подъему АД, а БКК не снижает АД. ЛДФ-исследование показало, что повышенная интенсивность исходной перфузии кожи у крыс HS+NE-группы ($7,2 \pm 0,3$ по сравнению с $6,5 \pm 0,2$ перф. ед. у SO-группы) не корректируется БКК ($6,9 \pm 0,3$ перф. ед.), но снижается применением ИАПФ ($6,4 \pm 0,2$ перф. ед.) и БРА ($6,1 \pm 0,2$ перф. ед.). Вейвлет-анализ показал, что характерное для дисфункции почек повышение тонических влияний на сосуды в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном контурах регуляции снижается при применении всех исследованных препаратов. Блокада РААС у крыс с $\frac{3}{4}$ НЭ и ВСД не препятствует снижению реактивности микрососудов кожи на ацетилхолин (АХ), а применение БКК восстанавливает реакцию кожного кровотока на АХ до контрольного уровня. **Заключение.** У крыс Wistar НЭ в сочетании с ВСД приводит к росту АД, повышению тонических влияний на микрососуды

кожи в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах, а также снижению реактивности кожного кровотока на АХ. Ингибирование РААС применением ИАПФ и БРА препятствует росту АД, но не улучшает реактивность микрососудов кожи. Применение БКК у крыс с НЭ и ВСД не снижает АД, но улучшает реактивность на АХ сосудов микроциркуляторного русла кожи.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, кожная микроциркуляция, хроническая болезнь почек, нефрэктомия, лазерная доплеровская флоуметрия, высоконатриевая диета

Для цитирования: Иванова Г. Т., Хасун М. Х., Парастаева М. М., Румянцев А. Ш., Береснева О. Н. Влияние блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на состояние микроциркуляции кожи крыс с нарушением функции почек. Артериальная гипертензия. 2024;30(4):400–412. doi:10.18705/1607-419X-2024-2424. EDN: YPEUBO

The effect of blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system on skin microcirculation in rats with impaired renal function

G. T. Ivanova¹, M. Kh. Khasun², M. M. Parastaeva²,
A. Sh. Rumyantsev^{2, 3}, O. N. Beresneva²

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

³ St Petersburg State University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Galina T. Ivanova,
Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences,
6 emb. Makarova, St Petersburg,
199034 Russia.
Phone: 8 (812) 328–07–01.
E-mail: ivanovagt@infran.ru

Received 24 March 2024;
accepted 2 May 2024.

Abstract

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is involved in the regulation of kidney function and blood pressure (BP). In renal dysfunction, hyperactivation of the RAAS leads to an increase in BP and impaired permeability of the nephron glomerular filter. Blockade of the RAAS is one of the methods of nephroprotection. **Objective.** To compare the effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (IACE), angiotensin I receptor blocker (ARB), and a selective slow calcium channel blocker (BCC) on the functional state of the microvasculature of the skin of rats with nephrectomy (NE), fed with a high-salt diet (HS). **Design and methods.** Five groups of Wistar rats were studied. The SO group: sham-operated animals that received a standard diet; the HS+NE group: rats with $\frac{3}{4}$ NE and HS (4 % NaCl); HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los-groups: rats with $\frac{3}{4}$ NE and HS, that were treated with the BCC lerkandipin (Ler, 3 mg/kg), IACE lisinopril (Lis, 30 mg/kg) or the ARB losartan (Los, 10 mg/kg), respectively. After 4 months, a study was performed using laser Doppler flowmetry (LDF). **Results.** In rats of the HS+NE group, uremia is accompanied by an increase in BP (by 16,9 % compared to the SO group). The treatment with IACE and ARB in rats with NE and HS prevents the rise in BP, while BCC does not reduce BP. The LDF-study showed that the increased intensity of initial skin perfusion in rats of the HS+NE group ($7,2 \pm 0,3$ compared to $6,5 \pm 0,2$ p.u. in the SO group) is not corrected by BCC ($6,9 \pm 0,3$ p.u.), but is reduced by the use of IACE ($6,4 \pm 0,2$ p.u.) and ARB ($6,1 \pm 0,2$ p.u.). Wavelet analysis showed that the increase in tonic effects on blood vessels in the endothelial, neurogenic and myogenic regulatory circuits, characteristic of renal dysfunction, decreases with the use of all studied drugs. RAAS blockade in rats with $\frac{3}{4}$ NE and HS does not prevent a decrease in the reactivity of skin microvessels to acetylcholine (ACh), and the use of BCC restores the response of skin blood flow to ACh to the control level. **Conclusions.** In Wistar rats,

NE in combination with HS leads to an increase in BP, an increase in tonic effects on skin microvessels in the endothelial, neurogenic and myogenic ranges, as well as a decrease in the reactivity of skin blood flow to ACh. Inhibition of the RAAS by the treatment of IACE and ARB prevents the increase in BP, but does not improve the reactivity of skin microvessels. The use of BCC in rats with NE and HS does not reduce BP, but improves the reactivity of skin microvasculature to ACh.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, skin microcirculation, chronic kidney disease, nephrectomy, laser Doppler flowmetry, high-sodium diet

For citation: Ivanova GT, Khasun MKh, Parastaeva MM, Rumyantsev ASH, Beresneva ON. The effect of blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system on skin microcirculation in rats with impaired renal function. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(4):400–412. doi:10.18705/1607-419X-2024-2424. EDN: YPEUBO

Введение

В настоящее время в мире наблюдается значительный рост заболеваемости хронической болезнью почек (ХБП) [1]. Одними из основных причин смертности при ХБП являются нарушения сердечно-сосудистой системы [2]. Как правило, дисфункция почек сопровождается развитием артериальной гипертензии (АГ) и изменениями внутрипочечного кровотока: при этом дисбаланс тонуса афферентных и эфферентных сосудов приводит к повышению внутри клубочкового давления и нарушению проницаемости гломерулярного фильтра [3, 4]. Следствием этих процессов являются развитие альбуминурии и постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, наблюдается активация воспалительных и фибротических процессов в ткани почек [5].

Одной из важнейших регуляторных систем, модулирующих величину артериального давления (АД) и водно-электролитный обмен, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [6]. Гиперактивация РААС, усиливающая нарушения функции почек, отмечается как у людей с ХБП [7], так и у экспериментальных животных с нефрэктомией (НЭ) [8].

Для предупреждения или замедления гиперактивации РААС и с целью снижения АД в клинической практике широко используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина I (БРА), а также блокаторы ренина [9, 10]. Основной сигнальный путь РААС включает цепочку превращений ангиотензиноген — ренин-ангиотензин I — ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — ангиотензин II — ангиотензин I — эффект ангиотензина II, который приводит к выраженным констрикторным, провоспалительным и профибротическим эффектам [11]. Поэтому одной из основных стратегий нефропротекции является применение ингибиторов данного сигнального пути. С целью воздействия на РААС при дисфункции почек используют ИАПФ, БРА, блокато-

ры ренина или их комбинации [12, 13]. При этом ИАПФ, угнетая АПФ, снижают образование образующего вазоконстрикторным действием ангиотензина II из ангиотензина I, и, кроме того, препятствуют разрушению брадикинина (оказывающего вазодилататорный эффект) [14]. БРА, с одной стороны, ослабляют констрикторные эффекты ангиотензина II, а с другой — повышают эффективность рецепторов к ангиотензину 2-го типа (AT_2 -рецепторы), через которые опосредуются вазодилататорные эффекты. Блокаторы ренина связываются с ренином и блокируют образование ангиотензина I [15].

Второй сигнальный путь РААС опосредован активностью АПФ2, который метаболизирует ангиотензин II до ангиотензина 1–7 и, действуя через Mas-рецептор, вызывает вазодилатацию, а также расщепляет ангиотензин I до ангиотензина 1–9, который через AT_2 -рецепторы также оказывает противоположные классическому негативному пути влияния [16]. Сосудистые эффекты РААС во многом определяются динамическим балансом этих двух сигнальных путей.

В последнее время стало очевидным, что фармакологическая блокада классического пути РААС при ХБП не всегда эффективна [10, 17]. В связи с этим актуальным остается вопрос о выборе оптимальной терапии, решить который возможно при детализации механизмов влияния блокаторов РААС на сердечно-сосудистую систему с учетом ряда внешних факторов. В решение этого вопроса определен вклад могут внести экспериментальные исследования с моделированием ХБП путем хирургического удаления части почечной ткани у животных. Так, в наших предыдущих исследованиях было показано, что резекция $\frac{3}{4}$ массы функционирующих нефронов в сочетании с высокосолевого диеты (ВСД) способствуют развитию протеинурии, уремии и росту АД у крыс, что характерно для начальных стадий ХБП [18]. **Целью** настоящего исследования было провести анализ влияния ИАПФ или БРА в сравнении с антигипертензивной терапией селективным блокатором медленных кальци-

евых каналов (БКК) на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс, получавших ВСД после НЭ.

Материалы и методы

Самцы крыс стока Wistar были получены из Центра коллективного пользования «Биоколлекция» ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН». Все манипуляции с животными выполнены в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении этической комиссии ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН» (протоколы № 06/03 от 6 марта 2023 года и № 03/27 от 27 марта 2023 года). Животных случайным образом разделили на 5 групп. Контрольную SO-группу ($n = 10$) составили животные, подвергнутые ложной операции (ЛО, sham operation) и содержавшиеся на стандартном рационе (0,34 % хлорида натрия). В HS+NE-группу ($n = 10$) вошли крысы, подвергнутые $\frac{3}{4}$ НЭ, получавшие высокосолевого рацион (4 % хлорида натрия). HS+NE+Ler- ($n = 10$), HS+NE+Lis- ($n = 10$), HS+NE+Los-группы ($n = 10$) составили животные, подвергнутые $\frac{3}{4}$ НЭ, получавшие высокосолевого рацион (4 % хлорида натрия) и начиная с 5-й недели после $\frac{3}{4}$ НЭ ежедневно — БКК лерканидипин (Ler, 3 мг/кг), ИАПФ лизиноприл (Lis, 30 мг/кг) или БРА лозартан (Los, 10 мг/кг), интраэзофагально через зонд. Высокосолевого рацион создавали орошением стандартного комбикорма насыщенным раствором поваренной соли с последующим высушиванием. Доступ к воде и корму был ad libitum. Длительность эксперимента составляла 16 недель.

Модель ранних стадий дисфункции почек создавали путем удаления $\frac{3}{4}$ почечной паренхимы в два этапа у наркотизированных тилетамин-золазепамом (10 мг/кг, «Золетил 100», Virbac Sante Animale, Франция) и рометаром (5 мг/кг, Bioveta, Чешская Республика) крыс. Сначала проводили резекцию полюсов левой почки ($\frac{1}{2}$ часть почки), через неделю удаляли полностью правую почку. Перед резекцией проводили декапсулирование почек с целью сохранения надпочечников. У контрольных крыс при проведении ЛО почки выводили в операционное поле, декапсулировали и без повреждения помещали обратно в полость тела.

Оценку АД у бодрствующих крыс проводили трижды за период наблюдения: перед началом эксперимента, через месяц после НЭ перед началом медикаментозной терапии и в конце срока наблюдения. Использовали манжеточный метод измерения АД на хвосте с помощью установки «Систола» (Россия).

Перед окончанием эксперимента у крыс, находящихся в индивидуальных метаболических ка-

мерах, собирали мочу в течение 24 часов, измеряли суточный диурез в условиях пищевой и водной депривации.

Через 4 месяца после НЭ или ЛО у животных регистрировали показатели исходной микроциркуляции (МЦР) кожи, а также оценивали прирост показателя МЦР после ионофореза ацетилхолина (АХ) и нитропруссиды натрия (НП). Для оценки МЦР использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью анализатора лазерной микроциркуляции крови «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия). Длина волны исходящего излучения была 1064 нм, мощность лазерного излучения на выходе волоконного оптического зонда — не более 1 мВт. Калибровку «нулевого» показания проводили на специальном диске из фторопласта, встроенном в прибор.

Регистрацию ЛДФ-граммы выполняли у наркотизированных тилетамин/золазепамом (20 мг/кг, «Золетил 100», Virbac Sante Animale, Франция) крыс. Размещение анализатора на дорзоплатеральной поверхности поясничной части спины крысы позволяло оценить реакции на вазоактивные агенты на симметричных относительно позвоночника участках кожи. Расположение датчика, размещенного свободно на поверхности кожи, фиксировали, чтобы стандартизировать место регистрации МЦР до и после проведения ионофореза. По результатам записи показателя МЦР в коже проводили вейвлет-анализ, который позволял оценить периодические составляющие колебаний показателя перфузии в различных диапазонах. В зависимости от генеза, принято выделять 5 диапазонов спектра: 0,01–0,05 Гц — эндотелиальный, 0,15–0,4 Гц — миогенный, 0,05–0,15 Гц — нейрогенный, 2–5 Гц — сердечный и 0,4–2,0 Гц — дыхательный [19]. В данной работе оценивали только эндотелиальный, нейрогенный и миогенный диапазоны.

Для оценки вазодилататорной реактивности микрососудов кожи использовали АХ (Sigma-Aldrich, США) и НП (ICN Biomedicals, США), которые в течение 2 минут вводили в кожу методом ионофореза 1 % раствора соответствующего вазодилататора с помощью прибора для ионофореза «ЭЛФОР-ПРОФ» (Россия).

Исследование показателей МЦР у каждой крысы выполняли в четыре этапа, по 8 минут каждый: ЛДФ до и после ионофореза АХ, ЛДФ до и после ионофореза НП. Зоны оценки МЦР для каждого агониста не перекрывались.

По результатам ЛДФ оценивали следующие показатели. Показатель МЦР — среднее значение амплитуды МЦР за период наблюдения, Kv — коэффициент вариации амплитуды МЦР, максимальные

значения колебаний перфузии в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан) и миогенном (Ам) диапазонах. На основе полученных характеристик проводили расчет эндотелиального компонента сосудистого тонуса по формуле:

$$\text{ЭТ} = (\sigma \times P) / (A_{\text{э}} \times M),$$

где ЭТ — эндотелиальный тонус, σ — среднее квадратическое отклонение показателя МЦР, P — среднее АД, $A_{\text{э}}$ — наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне, M — среднее значение показателя МЦР.

Нейрогенный и миогенный тонус рассчитывали аналогично, заменяя в формуле $A_{\text{э}}$ на соответствующие тонусу Ан или Ам.

Эвтаназию животных осуществляли декапитацией, после которой отбирали образцы крови для биохимического анализа. Содержание креатинина и мочевины в сыворотке крови определяли с использованием реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе «СА-90» (Furuno, Япония).

Статистический анализ полученных данных проводили в программе Statistica v.12 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для сравнения показателей с нормальным распределением в исследуемых выборках использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с попарными post-hoc сравнениями по критерию Тьюки. В случае распределения вариант в выборке, отличного от нормального, применяли критерий Краскела–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Перед началом эксперимента уровень АД не отличался у животных разных групп и составлял у крыс: SO-группы — 121 ± 4 мм рт. ст., NE+HS-группы — 123 ± 3 мм рт. ст., NE+HS+Ler-группы — 122 ± 5 мм рт. ст., NE+HS+Lis-группы — 121 ± 3 мм рт. ст., NE+HS+Los-группы — 123 ± 5 мм рт. ст. Через 1 месяц наблюдения (до назначения терапии исследуемыми препаратами) у крыс с дисфункцией почек АД стало значимо выше, чем в контроле и составило у животных NE+HS-группы — 140 ± 6 мм рт. ст. ($p < 0,001$), NE+HS+Ler-группы — 144 ± 7 мм рт. ст. ($p < 0,001$), NE+HS+Lis-группы — 138 ± 8 мм рт. ст. ($p < 0,001$), NE+HS+Los-группы — 139 ± 7 мм рт. ст. ($p < 0,001$) по сравнению с SO-группой — 125 ± 3 мм рт. ст. Проведенные исследования показали, что сочетание $\frac{3}{4}$ НЭ и ВСД нагрузки к концу срока наблюдения (4 месяца) приводит к росту уровня АД в среднем на 16,9% по сравнению

с ложнооперированными крысами (рис. 1а). Терапия БКК не оказывала антигипертензивного эффекта — уровень АД был сходным с крысами NE+HS-группы. Однако применение ИАПФ и БРА препятствовало подъему уровня АД у животных с дисфункцией почек. Наибольший эффект оказывал ИАПФ: на фоне его приема АД у крыс значимо не отличалось от показателя контрольных животных и было на 15,1% ниже, чем у животных с резекцией $\frac{3}{4}$ почек на высоконатриевом рационе.

Интересные результаты были получены при оценке суточного объема мочи. Наибольший диурез был отмечен у животных с НЭ, не получавших ни один из препаратов (рис. 1б). Применение БКК сопровождалось снижением диуреза на 53,5% по сравнению с группой с НЭ без лечения, диурез был даже ниже, чем у ложнооперированной группы. В то же время прием ИАПФ приводил к небольшому увеличению объема мочи, собранного за сутки, по сравнению с контролем (на 29,1%), при этом отсутствовали статистически значимые различия с группой НЭ. При дисфункции почек применение БРА снижало диурез на 22,8% по сравнению с группой без терапии антигипертензивными препаратами.

$\frac{3}{4}$ НЭ при сочетании с высокосолевым рационом приводила к развитию уремии, уровень мочевины в сыворотке крови был на 48,6% выше, чем у ложнооперированных крыс (рис. 2а). При применении антигипертензивной терапии концентрация мочевины в крови оставалась выше, чем у контрольных животных. Более того, прием БКК сопровождался большим ростом мочевины даже по сравнению с НЭ-группой без лечения.

Аналогичные результаты получены при оценке содержания креатинина в сыворотке крови. НЭ при высокосолевой нагрузке в отсутствие медикаментозной терапии приводила к росту уровня креатинина на 115,4% по сравнению с ложнооперированными животными, однако его концентрация оказалась наибольшей в группе крыс с НЭ, получавшей БКК (рис. 2б). В группах, получавших БРА или ИАПФ, сывороточный креатинин был меньше, чем у крыс с НЭ без лечения.

Исследование функционального состояния МЦР кожи крыс начинали с оценки исходных показателей перфузии. Было показано, что НЭ в сочетании с натриевой диетической нагрузкой приводит к некоторому росту интенсивности перфузии, средний показатель МЦР был больше на 11,4%, чем у ЛО-животных (рис. 3). Лечение БКК значимо не изменяло показатели перфузии, а применение ИАПФ или БРА сопровождалось снижением показателя МЦР по сравнению с крысами

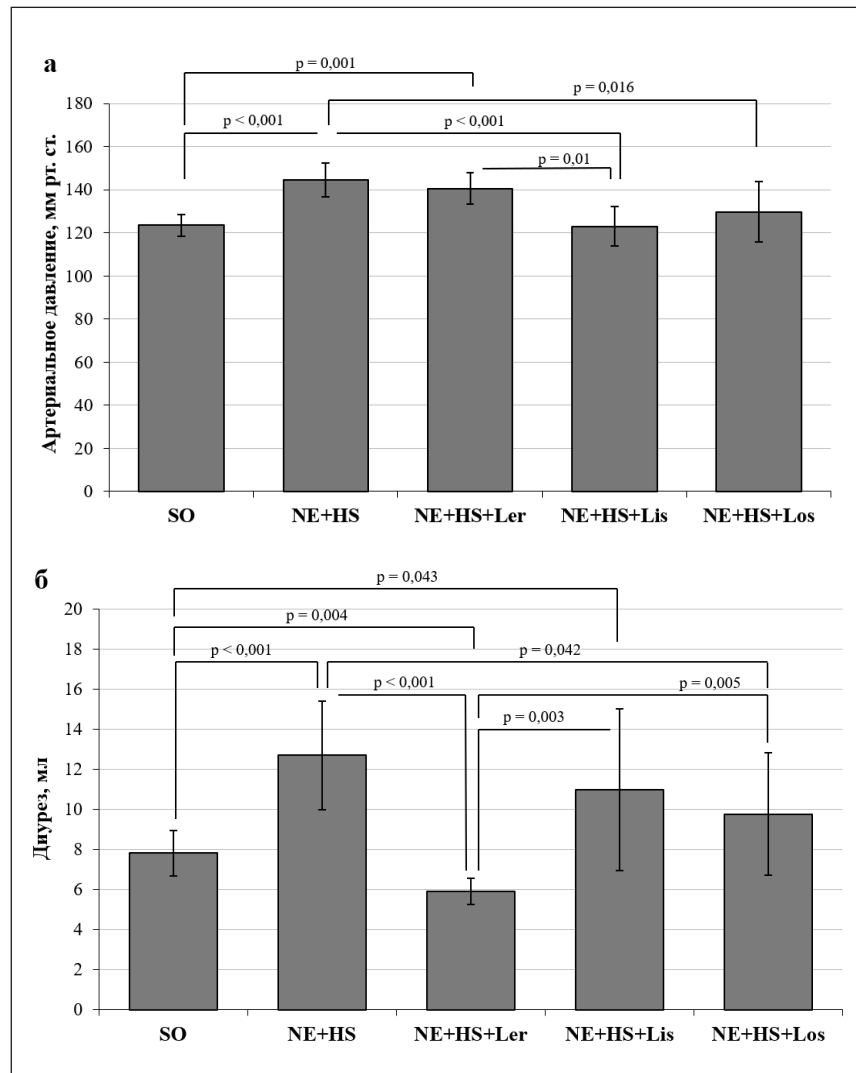


Рисунок 1. Влияние антигипертензивного лечения на уровень артериального давления и суточный диурез у ложнооперированных и нефрэктомированных крыс

Примечание: экспериментальные группы: SO — ложнооперированные животные; HS+NE — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевая диета; HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевая диета, получавшие лерканидипин (Ler), лизиноприл (Lis) или лозартан (Los); P — значимость различий между группами. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

с НЭ, как получающими БКК, так и без фармакологической терапии. Коэффициент вариации показателя перфузии K_v оказался наименьшим в НЭ-группе без терапии, а наибольший — в контрольной ЛО-группе.

Вейвлет-анализ колебаний показателя МЦР позволил выявить особенности регуляции тонуса микрососудов кожи крыс, получавших различную антигипертензивную терапию. При отсутствии лечения НЭ в сочетании с гипернатриевой диетой приводила к снижению амплитуды колебаний показателя перфузии кожи во всех оцененных нами спектральных диапазонах: эндотелиальном, нейрогенном и миогенном (рис. 4а). Применение ИАПФ наилучшим образом предупреждало характерное для ранней стадии дисфункции почек снижение амплитуды флуктуаций показателя перфузии, величи-

ны Аэ, Ан и Ам значимо не отличались от контроля. БКК в меньшей степени препятствовал характерным для НЭ изменениям спектральных характеристик ЛДФ-граммы.

По данным вейвлет-анализа была оценена выраженность тонических влияний на сосуды микроциркуляторного русла различных контуров регуляции. Оказалось, что $\frac{3}{4}$ НЭ при диетической солевой нагрузке усиливает тонические влияния во всех исследованных спектральных диапазонах. Наибольшие изменения выявлены в нейрогенном диапазоне (рис. 4б). Применение антигипертензивных препаратов у крыс с дисфункцией почек значительно снижало тонические влияния на микрососуды кожи практически до уровня ложнооперированных крыс, немного меньший эффект отмечался у животных, принимавших БКК.

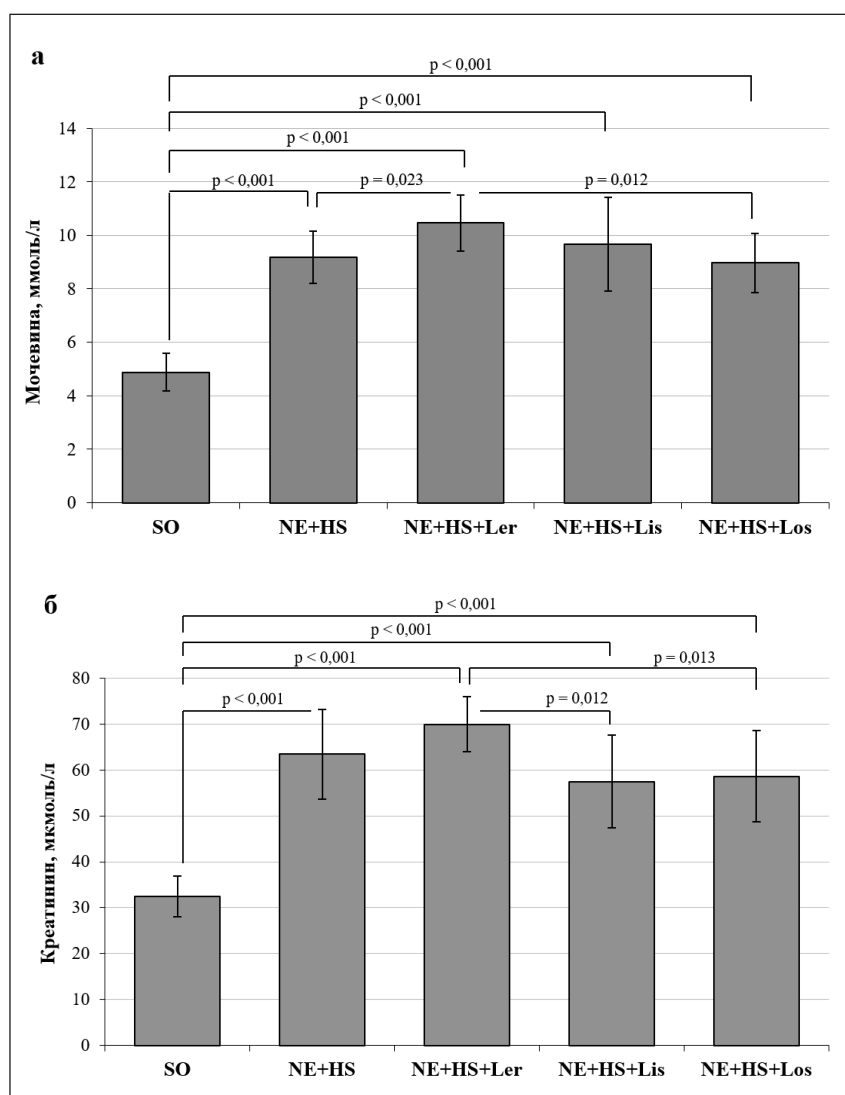


Рисунок 2. Влияние антигипертензивного лечения на содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови ложнооперированных и нефрэктомированных крыс

Примечание: экспериментальные группы: SO — ложнооперированные животные; HS+NE — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высоко-солевая диета; HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевая диета, получавшие лерканидипин (Ler), лизиноприл (Lis) или лозартан (Los); P — значимость различий между группами. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

В исследовании была оценена реактивность сосудов МЦР русла кожи на действие вазодилаторных агонистов. Для этого мы регистрировали показатель перфузии после действия АХ и НП, введенного в кожу посредством электрофореза. Оказалось, что НЭ у животных, получавших ВСД, значительно снижала реакцию кожного кровотока на АХ, показатель перфузии после действия АХ оказался на 13,5% меньше, чем у ложнооперированных крыс (рис. 5). Из трех исследованных препаратов только лерканидипин препятствовал снижению реактивности микрососудов на АХ у крыс с НЭ, а АХ-индуцированная дилатация сосудов МЦР крыс, принимавших ИАПФ или БРА, значимо не изменялась по сравнению с НЭ-группой. Небольшое сниже-

ние (на 5,7% по сравнению с ложнооперированной группой) реакции микрососудов кожи после ионофореза НП отмечалось у крыс с дисфункцией почек без лечения, а при применении антигипертензивной терапии можно отметить лишь незначительное повышение реакции на НП (рис. 5).

Таким образом, экспериментальная дисфункция почек в сочетании с высоконатриевой диетической нагрузкой сопровождается ростом уровня АД и приводит к уремии. Применение ИАПФ или БРА препятствует подъему АД, но не снижает уровень мочевины в сыворотке крови. БКК не оказывает антигипертензивного действия у животных с дисфункцией почек, получавших высокосолевой рацион. Повышенная интенсивность перфузии, характерная

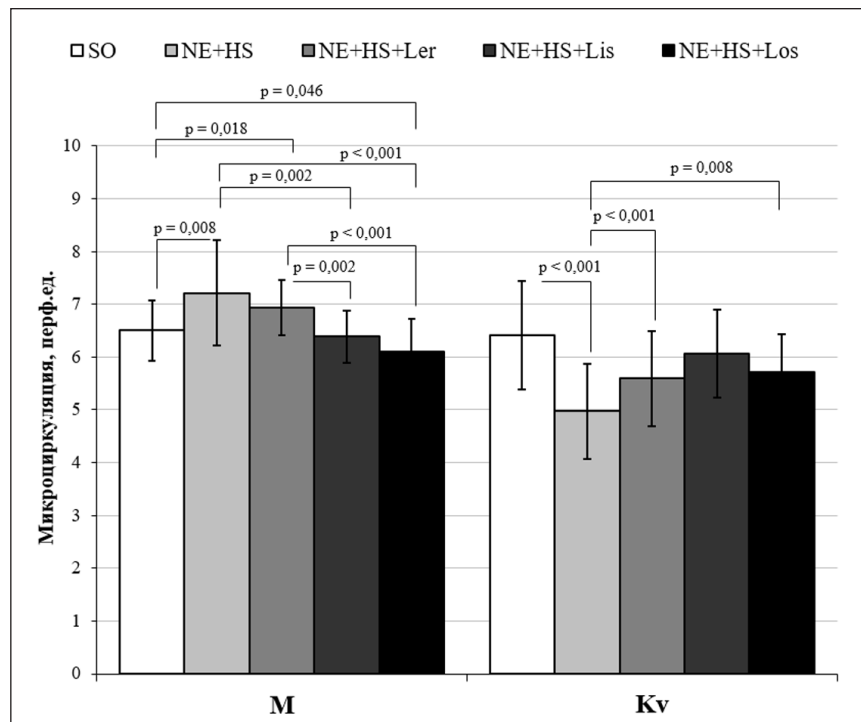


Рисунок 3. Влияние антигипертензивного лечения на средний показатель микроциркуляции в коже и коэффициент вариации показателя микроциркуляции ложнооперированных и нефрэктомизированных крыс

Примечание: по оси абсцисс: М — средний показатель микроциркуляции; Kv — коэффициент вариации показателя микроциркуляции. По оси ординат: показатель микроциркуляции, перфузионные единицы. Экспериментальные группы; SO — ложнооперированные животные; HS+NE — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевая диета; HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los — животные после $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и на высокосолевой диете, получавшие лерканидипин (Ler), лизиноприл (Lis) или лозартан (Los); P — значимость различий между группами. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

для крыс с НЭ в сочетании с высоконатриевой диетой, не корректируется БКК, однако нормализуется при лечении ИАПФ или БРА. Характерное для дисфункции почек повышение тонических влияний на сосуды в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном контурах регуляции значительно снижается при применении всех исследованных препаратов. Отмеченное у крыс с НЭ снижение реактивности кожного кровотока на АХ предотвращается только при приеме БКК.

Обсуждение

АГ является важным фактором риска как при сердечно-сосудистых заболеваниях, так и при ХБП [20]. Повышение уровня АД при ХБП увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных исходов. Так, устойчивая гипертензия может привести к ухудшению функции почек, а прогрессирующая дисфункция почек может способствовать росту АД [3, 4]. Величина АД при ХБП зависит от множества факторов, в частности, степени снижения функции почек, задержки и перераспределения натрия, увеличения внеклеточного объема, гиперактивности симпатической нервной

системы, активации РААС и развития эндотелиальной дисфункции. Основные подходы к лечению АГ при нарушении функции почек включают ограничение соли в рационе, лечение ИАПФ или БРА, симптоматическую терапию диуретиками [21].

Среди препаратов, используемых с антигипертензивной целью, выделяют несколько классов согласно их механизмам действия. Одним из часто используемых БКК является лерканидипин, который замедляет поступление кальция в гладкомышечные клетки (ГМК), снижает констрикцию сосудов, вследствие чего происходит уменьшение периферического сосудистого сопротивления [22]. Однако существует мнение, что лерканидипин нужно с осторожностью применять у больных с ХБП тяжелой степени, поскольку при нарушении функции почек возможно накопление препарата в крови в больших концентрациях [23]. Проведенные нами исследования показали, что удаление $\frac{3}{4}$ паренхимы почек в сочетании с ВСД приводит к выраженным изменениям биохимических показателей крови, повышению уровней мочевины и креатинина, которые на сроке 4 месяца после НЭ соответствуют начальным стадиям ХБП.

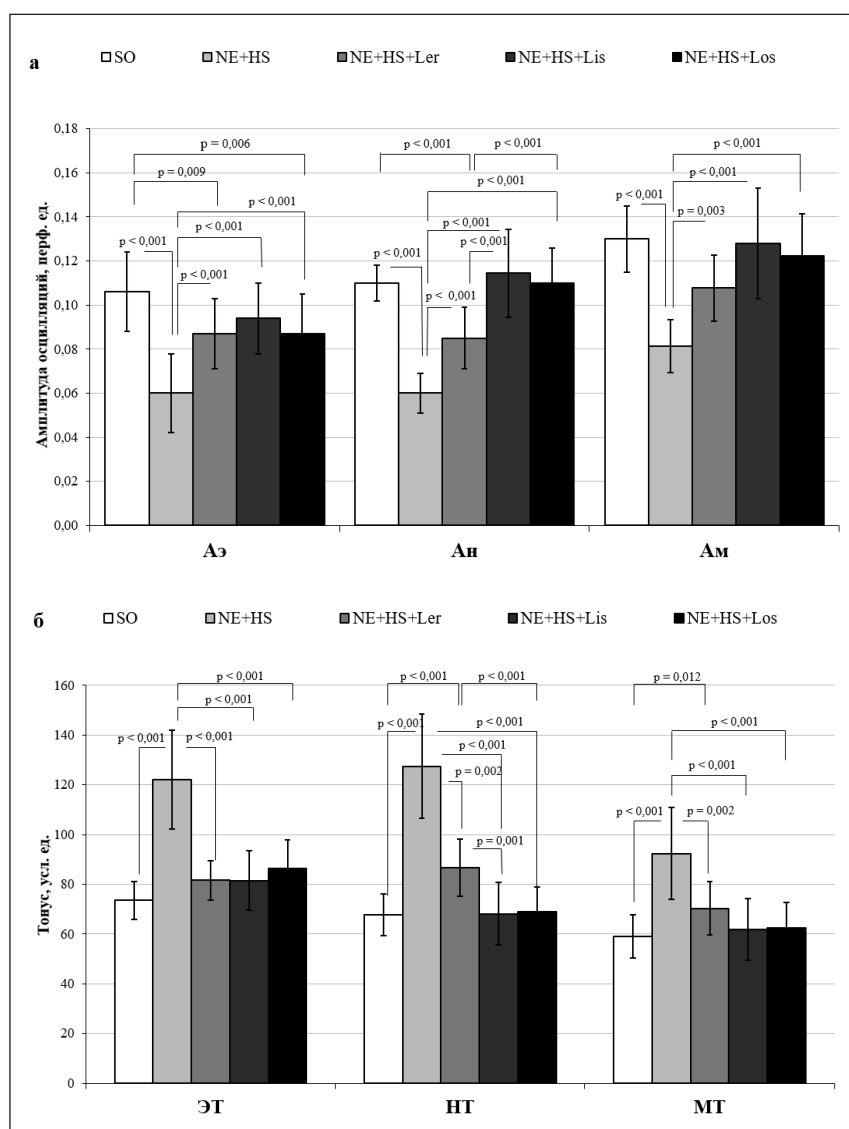


Рисунок 4. Влияние антигипертензивного лечения на амплитуду осцилляций показателя перфузии в коже в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном спектральных диапазонах и расчетную величину эндотелиального, нейрогенного и миогенного тонуса у ложнооперированных и нефрэктомизированных крыс

Примечание: Аэ, Ан, Ам — максимальная амплитуда осцилляций перфузии в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазоне, перфузионные единицы; ЭТ, НТ, МТ — расчетная величина эндотелиального, нейрогенного и миогенного сосудистого тонуса, условные единицы. Экспериментальные группы: SO — ложнооперированные животные; HS+NE — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевая диета; HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los — животные после $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и на высокосолевой диете, получавшие лерканидипин (Ler), лизиноприл (Lis) или лозартан (Los); P — значимость различий между группами. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Повышение АД у крыс с дисфункцией почек без антигипертензивного лечения наблюдалось уже через 1 месяц после НЭ, и оно еще больше увеличилось к концу эксперимента. Интересным оказался тот факт, что применение БКК не оказывало влияния на уровень АД у крыс с НЭ, получавших высоконатриевый рацион. Величина АД в данной группе животных оставалась аналогичной крысам с НЭ, не получавшим никакого антигипертензивного лечения. Несмотря на то, что в литературе имеются данные о ренопротективном действии

лерканидипина, который за счет снижения тонуса афферентных и эфферентных клубочковых артерий сохраняет нормальное внутриклубочковое капиллярное давление при дисфункции почек [22, 24, 25], в нашем исследовании при сочетании $\frac{3}{4}$ НЭ и ВСД не обнаружено гипотензивного действия БКК и улучшения показателей функции почек. Уровни мочевины и креатинина в крови оказались даже немного выше, чем у крыс с НЭ без лекарственной терапии. Отсутствие эффектов БКК может быть следствием патологического действия

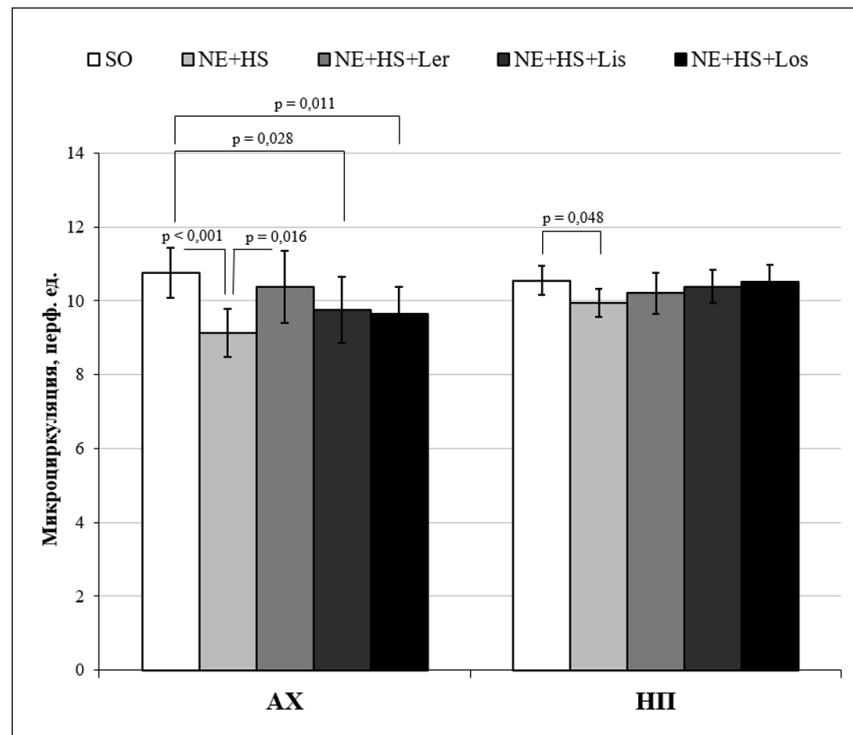


Рисунок 5. Влияние антигипертензивного лечения на средний показатель микроциркуляции в коже после ионофореза ацетилхолина и нитропруссид натрия у ложнопериоперированных и нефрэктомированных крыс

Примечание: по оси абсцисс: микроциркуляция после ионофореза ацетилхолина (AX) и нитропруссид натрия (НП). По оси ординат: показатель микроциркуляции, перфузионные единицы. Экспериментальные группы: SO — ложнопериоперированные животные; HS+NE — $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и высокосолевая диета; HS+NE+Ler-, HS+NE+Lis-, HS+NE+Los — животные после $\frac{3}{4}$ нефрэктомии и на высокосолевой диете, получавшие лерканидипин (Ler), лизиноприл (Lis) или лозартан (Los); P — значимость различий между группами. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

как на сосудистое русло, так и на почки избыточного количества натрия, полученного с рационом.

Другим классом антигипертензивных препаратов, рекомендованных при ХБП, являются блокаторы РААС [6]. В нашем исследовании при оценке эффектов блокады РААС у крыс с дисфункцией почек мы использовали лизиноприл и лозартан. Исследования показали, что наилучший антигипертензивный эффект на модели начальной стадии ХБП у крыс, получающих высоконатриевый рацион, оказывал ИАПФ, а БРА имел менее выраженное влияние на уровень АД. Эти данные соответствуют результатам клинического метаанализа, показавшего более эффективное антигипертензивное действие ИАПФ у больных ХБП по сравнению с БРА [10].

В нашем исследовании мы также оценили эффективность применения антигипертензивной терапии в отношении функционального состояния микрососудов кожи при моделировании дисфункции почек. Интерес к состоянию кожного кровотока у крыс с нарушением функции почек объяснялся тем, что функциональное состояние сосудов МЦР русла может отражать состояние более крупных резистивных сосудов [26]. Кожные микрососуды

являются важной частью сосудистой системы, которая участвует в регуляции системного АД. С одной стороны, от их тонуса зависит общее периферическое сосудистое сопротивление, а с другой — кожа участвует в перераспределении натрия в организме, поскольку может служить депо для ретенции натрия при избыточном поступлении его с пищей [27, 28]. Для оценки влияния препаратов на МЦР в коже крыс мы использовали ЛДФ-анализ. Исследования параметров исходной величины перфузии показали, что НЭ в сочетании с гипернатриевой диетой приводит к некоторому росту показателя перфузии по сравнению с ложнопериоперированными животными. Терапия БКК не снижает уровень кожной перфузии, он остается близким к показателю группы крыс с дисфункцией почек без терапии. В то же время ИАПФ и еще более БРА приводили к нормализации интенсивности МЦР до уровня контрольных ложнопериоперированных животных. Интересно, что коэффициент вариации флуктуаций показателя МЦР оказался наименьшим у животных с дисфункцией почек, не получавших лечения. Уменьшение вариативности показателя перфузии указывает на снижение чувствительности микро-

сосудов к экстравазальным и интравазальным влияниям, то есть наблюдается нарушение регуляции сосудистого тонуса. Наши предыдущие исследования показали, что за повышение среднего показателя МЦР при НЭ в сочетании с высокосолевым рационом ответственен в большей степени избыток натрия в диете, поскольку повышенная кожная перфузия наблюдалась у животных и при ВСД без НЭ, а у крыс с $\frac{3}{4}$ НЭ и нормальным количеством натрия в рационе исходный уровень перфузии кожи соответствовал контрольной ложнооперированной группе [29]. Полученные в настоящем исследовании данные показывают, что монотерапия БКК на нашей модели оказалась недостаточной для значимого влияния на кожную МЦР. Возможно, что и отсутствие антигипертензивного эффекта применения БКК может быть частично связано с недостаточной эффективностью препарата при избыточном поступлении соли в организм. Блокаторы РААС оказались более эффективными в отношении нормализации как уровня АД, так и состояния кожной МЦР крыс с дисфункцией почек, получавших высокосолевого рацион, хотя в некоторых экспериментальных исследованиях на модели 5/6 НЭ показано, что при избыточном потреблении соли блокада РААС может оказывать меньший антигипертензивный эффект, чем при нормальном содержании натрия в рационе [27]. Эти различия с данными исследованиями могут быть объяснены более тяжелой степенью ХБП вследствие удаления 5/6 массы почек, тогда как в нашей работе проводилась резекция только 3/4 почечной ткани.

Для уточнения регуляторных влияний на микрососуды кожи крыс с дисфункцией почек, получавших антигипертензивную терапию, был проведен вейвлет-анализ спектральных характеристик колебаний показателя МЦР. Наибольшее снижение амплитуды осцилляций показателя МЦР во всех исследованных диапазонах наблюдалось у крыс с дисфункцией почек без антигипертензивной терапии. Расчетная величина тонуса оказалась наибольшей также у крыс этой группы. Данный факт свидетельствует о значительном повышении тонических влияний на микрососуды кожи крыс с НЭ, получавших высоконатриевый рацион. Применение блокаторов РААС снижало тонические влияния на сосуды МЦР русла до уровня контрольных животных. Несколько меньший эффект имел БКК, который хорошо снижал эндотелиальный и миогенный тонус. Однако нейрогенные тонические влияния при его применении хотя и уменьшались, но не достигали контрольного уровня.

Исследование ответа микрососудистого русла кожи крыс на вазодилататорное воздействие вы-

явило снижение реактивности на ионофорез АХ у крыс с дисфункцией почек. Применение блокаторов РААС не привело к восстановлению индуцированной АХ вазодилатации микрососудов. Однако использование БКК значительно усилило реактивность микрососудов — величина ответа на ионофорез АХ достигла контрольной величины. Для выявления связи снижения реактивности на АХ с нарушением процессов действия оксида азота на уровне ГМК было исследовано изменение показателя МЦР после ионофореза НП, эндогенного источника оксида азота. Полученные результаты свидетельствуют о том, что только у группы крыс с дисфункцией почек, не получавших лечение, отмечалось значимое снижение реактивности на НП, то есть нарушалась чувствительность ГМК к оксиду азота. Применение антигипертензивной терапии лишь незначительно повышало реактивность микрососудов на НП. При этом величина показателя перфузии значительно не отличалась ни от крыс без терапии, ни от контрольных животных. Следовательно, вызванное дисфункцией почек подавление реактивности на АХ у крыс без применения препаратов частично может быть объяснено нарушением эффективности оксида азота на уровне ГМК, тогда как при применении блокаторов РААС выявленное снижение вызванной АХ реакции кожного кровотока не может быть следствием нарушения чувствительности ГМК к NO. Учитывая основные механизмы АХ-индуцированной вазодилатации, можно предположить, что ухудшение релаксации микрососудов на АХ может быть опосредовано как снижением продукции оксида азота эндотелием, так и снижением эффективности эндотелиальной гиперполяризации. Значительное снижение реактивности на АХ при уменьшении роли зависимых от оксида азота механизмов в дилатации брыжеечных артерий показано нами ранее у крыс, получавших высокосолевого рацион [30], поэтому снижение индуцированной АХ реакции микрососудов кожи может быть следствием нарушения продукции NO эндотелием. Учитывая, что при уменьшении диаметра сосудов усиливается участие в индуцированной АХ релаксации также механизма эндотелиальной гиперполяризации, нельзя исключать и влияние дисфункции почек при избыточном потреблении соли на данный механизм вазодилатации. Кроме того, поскольку $\frac{3}{4}$ НЭ при нормальном количестве соли в диете не подавляет реакции микрососудов кожи на ионофорез АХ, а высокосолевого нагрузка при сохранении целостности почек снижает вызванный АХ прирост перфузии [29], то подавление реактивности на АХ у крыс на нашей модели дисфункции почек опосредуется токсическим влияни-

ем избыточного поступления натрия на сердечно-сосудистую систему и почки.

Заключение

Таким образом, у крыс Wistar $\frac{3}{4}$ НЭ в сочетании с высокосолевой нагрузкой приводит к росту АД и повышению тонических влияний на микрососуды кожи в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах, а также снижению реактивности кожного кровотока на АХ. Снижение гиперактивности классической оси РААС ингибированием АПФ и блокадой AT_1 -рецепторов, хотя и препятствует росту АД у крыс с дисфункцией почек, получавших избыточное количество натрия в диете, но не предупреждает нарушения реактивности сосудов МЦР русла. БКК, не проявляя в условиях высокосолевого рациона антигипертензивного эффекта, оказывает протекторное действие, улучшая вызванную АХ реактивность микрососудов у крыс с дисфункцией почек.

Финансирование / Funding

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН» № 1021062411787–0–3.1.8 и государственного задания ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России № НИОКТР 121061700145–2. / The work was supported by funds from the federal budget within the framework of the state task of the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, No. 1021062411787–0–3.1.8 and the state task of the Pavlov University No. R&D 121061700145–2.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(5):269–288. doi:10.1038/s41581-019-0248-y
2. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med*. 2021;99(3):335–348. doi:10.1007/s00109-021-02037-7
3. Burnier M, Damianaki A. Hypertension as cardiovascular risk factor in chronic kidney disease. *Circ Res*. 2023;132(8):1050–1063. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.321762
4. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:307–325. doi:10.1007/5584_2016_84
5. Maquigussa E, Paterno JC, de Oliveira Pokorny GH, da Silva Perez M, Varela VA, da Silva Novaes A et al. Klotho and PPAR Gamma activation mediate the renoprotective effect of losartan in the 5/6 nephrectomy model. *Front Physiol*. 2018;9:1033. doi:10.3389/fphys.2018.01033
6. Williams VR, Scholey JW. Angiotensin-converting enzyme 2 and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27(1):35–41. doi:10.1097/MNH.0000000000000378
7. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005;(99): S57–S65. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x
8. Böckmann I, Lischka J, Richter B, Deppe J, Rahn A, Fischer DC et al. FGF23-mediated activation of local RAAS promotes cardiac hypertrophy and fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4634. doi:10.3390/ijms20184634
9. Murphy DP, Drawz PE, Foley RN. Trends in angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker use among those with impaired kidney function in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(7):1314–1321. doi:10.1681/ASN.2018100971
10. Zhang Y, He D, Zhang W, Xing Y, Guo Y, Wang F et al. ACE inhibitor benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with non-dialysis chronic kidney disease stages 3–5: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Drugs*. 2020;80(8):797–811. doi:10.1007/s40265-020-01290-3
11. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med*. 2019;33(2):363–382. doi:10.1111/jvim.15454
12. Shah R, Sparks MA. Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease: how low can the kidney function go? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(2):171–177. doi:10.1097/MNH.0000000000000484
13. Chávez-Íñiguez JS, Rifkin BS. Dual RAAS blockade in CKD: does the hype have teeth? *Kidney360*. 2022;3(7):1277–1280. doi:10.34067/KID.0000912022
14. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An update on the tissue renin angiotensin system and its role in physiology and pathology. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2):14. doi:10.3390/jcdd6020014
15. Singh KD, Karnik SS. Angiotensin receptors: structure, function, signaling and clinical applications. *J Cell Signal*. 2016;1(2):111. doi:10.4172/jcs.1000111
16. Caputo I, Bertoldi G, Driussi G, Cacciapuotì M, Calò LA. The RAAS goodfellas in cardiovascular System. *J Clin Med*. 2023;12(21):6873. doi:10.3390/jcm12216873
17. Nagata D, Hishida E, Masuda T. Practical strategy for treating chronic kidney disease (CKD)-associated with hypertension. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2020;13:171–178. doi:10.2147/IJNRD.S259931
18. Хасун М. Х., Румянцев А. Ш., Береснева О. Н., Иванова Г. Т., Парастаева М. М., Сиповский В. Г. Модель функциональных нарушений у крыс при нефрэктомии $\frac{3}{4}$ почек в сравнении с высокосолевой диетой. *Нефрология*. 2023;27(4):86–91. doi:10.36485/1561-6274-2023-27-4-86-91 [Khasun MH, Rumyantsev ASH, Beresneva ON, Ivanova GT, Parastaeva MM, Sipovskii VG. The model of functional disorders in rats with kidney nephrectomy $\frac{3}{4}$ in comparison with a high-salt diet. *Nephrology*. 2023;27(4):86–91. doi:10.36485/1561-6274-2023-27-4-86-91. In Russian].
19. Rossi M, Carpi A, Galetta F, Franzoni F, Santoro G. The investigation of skin blood flow motion: a new approach to study the microcirculatory impairment in vascular diseases? *Biomed Pharmacother*. 2006;60(8):437–442. doi:10.1016/j.biopha.2006.07.012

20. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(1):120–131. doi:10.1053/j.ajkd.2018.12.044

21. Damianaki A, Polychronopoulou E, Wuerzner G, Burnier M. New aspects in the management of hypertension in patients with chronic kidney disease not on renal replacement therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(2):125–135. doi:10.1007/s40292-021-00495-1

22. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the management of hypertension: an update. *J Pharmacol Pharmacother.* 2017;8(4):155–165. doi:10.4103/jpp.JPP_34_17

23. Schaab EH, Lanchote VL, Nardotto GHB, Pereira MPM, Dantas M, Paiva CE et al. Effect of lercanidipine on the pharmacokinetics-pharmacodynamics of carvedilol enantiomers in patients with chronic kidney disease. *J Clin Pharmacol.* 2019;60(1):75–85. doi:10.1002/jcph.1485

24. Ferri N, Corsini A, Pontremoli R. Antihypertensive treatment with calcium channel blockers and renal protection: Focus on lercanidipine and lercanidipine/enalapril. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(20):7482–7492. doi:10.26355/eurev.202210_30018

25. Cerbai E, Mugelli A. Lercanidipine and t-type calcium current. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(12):4025–4031. doi:10.26355/eurev.201806_15289

26. Ivanova GT, Beresneva ON. Functional state of mesenteric arteries and vessels of the skin microcirculatory bed in rats with experimental kidney dysfunction. *J Evol Biochem Phys.* 2023;59:1648–1659. doi:10.1134/S0022093023050150

27. Bovée DM, Uijl E, Severs D, Rubio-Beltrán E, van Veghel R, Maassen van den Brink A et al. Dietary salt modifies the blood pressure response to renin-angiotensin inhibition in experimental chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021;320(4):F654–F668. doi:10.1152/ajprenal.00603

28. Schneider MP, Raff U, Kopp C, Scheppach JB, Toncar S, Wanner C et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1867–1876. doi:10.1681/ASN.2016060662

29. Иванова Г. Т., Хасун М. Х., Парастаева М. М., Румянцев А. Ш., Береснева О. Н. Влияние избыточного потребления соли на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у крыс с дисфункцией почек. *Нефрология.* 2024;28(1):105–115. doi:10.36485/1561-6274-2024-28-1-105-115 [Ivanova GT, Khasun MH, Parastaeva MM, Rumyantsev AS, Beresneva ON. Influence of excessive salt consumption on the functional state of microvascular vessels of the skin of rats with renal dysfunction. *Nephrology.* 2024;28(1):105–115. doi:10.36485/1561-6274-2024-28-1-105-115. In Russian].

30. Lobov GI, Ivanova GT. Regulation of arterial tone in rats fed a long-term high-salt diet. *J Evol Biochem Phys.* 2021;57:145–155. doi:10.1134/S0022093021010142

Информация об авторах

Иванова Галина Тажимовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН», ORCID: 0000-0003-0188-5173, e-mail: ivanovagt@infran.ru;

Хасун Мохамед Халидович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5722-8693, e-mail: nefrolog2013@mail.ru;

Парастаева Марина Магрезовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский госу-

дарственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4526-8671, e-mail: marina_parastaeva@list.ru;

Румянцев Александр Шаликович — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ORCID: 0000-0002-9455-1043, e-mail: rash.56@mail.ru;

Береснева Ольга Николаевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7532-2405, e-mail: beresnevaolga@list.ru.

Author information

Galina T. Ivanova, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Physiology of the Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-0188-5173, e-mail: ivanovagt@infran.ru;

Mohamad H. Khasun, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-5722-8693, e-mail: nefrolog2013@mail.ru;

Marina M. Parastaeva, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, Research Institute of Neurology, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-7532-2405, e-mail: beresnevaolga@list.ru;

Alexander Sh. Rumyantsev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, Pavlov University; Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University, ORCID: 0000-0002-9455-1043, e-mail: rash.56@mail.ru;

Olga N. Beresneva, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, Research Institute of Neurology, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-7532-2405, e-mail: beresnevaolga@list.ru.