

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1-08:636.02:664.4



Денервация почек в терапии экспериментальной гипертензии у крыс с повышенной чувствительностью к поваренной соли (метаанализ литературных источников)

Н. В. Кузьменко^{1, 2}, М. Г. Плисс¹, В. А. Цырлин¹

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

Контактная информация:

Кузьменко Наталия Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
27.01.25 и принята к печати 7.03.25.

Резюме

Высокое содержание NaCl в пище способствует гиперволемии и росту артериального давления (АД). Чувствительность к NaCl была обнаружена у 26 % нормотензивной популяции людей и у 51 % гипертензивных пациентов. **Цель работы** — оценить с помощью метаанализа влияние денервации почек (ДП) на уровень АД у нормотензивных и гипертензивных солечувствительных крыс (Dahl-S и DOCA), потребляющих диету, обогащенную NaCl. **Материалы и методы.** Для метаанализа было отобрано 8 работ, в которых исследовались нормотензивные животные без указания повышенной чувствительности к соли, в 9 работах были использованы крысы линии Dahl-S (генетические аномалии ассоциированы с обширным повреждением почек и ростом АД при высокосолевого диеты), в 12 работах — крысы с моделью DOCA (введение дезоксикортикостерона ацетата нормотензивным крысам вызывает гиперволемию и рост АД при высокосолевого диеты). **Результаты.** Высокосолевая диета вызывала развитие выраженной гипертензии у крыс линии Dahl-S даже при наличии двух почек и у DOCA крыс с одной почкой. По результатам метаанализа, тотальная двусторонняя ДП снижала уровень АД на 3–6 % у нормотензивных, Dahl-S и DOCA крыс с двумя почками, содержащимися на высокосолевого диеты. Максимальный гипотензивный эффект ДП (9–12 %) наблюдался у однопочечных крыс с DOCA-солевой гипертензией. ДП не уменьшала синдром «белого халата» в исследованных моделях, однако окончательный вывод о влиянии ДП на АД при эмоциональном стрессе сделать невозможно из-за разницы экспериментальных методик и малого количества исследований с использованием телеметрического измерения АД. Предварительная ДП существенно тормозила развитие DOCA-солевой, но не Dahl-S гипертензии. У нормотензивных животных и у крыс линии Dahl-S эффект ДП не зависел от продолжительности высокосолевого диеты. Чем дольше продолжалась DOCA-солевая гипертензия до ДП, тем меньше был антигипертензивный эффект ДП. У Dahl-S крыс первые 3 недели после ДП экскреция натрия уменьшалась, а через 4–6 недель увеличивалась. При этом нет достаточных доказательств изменения после ДП экскреции натрия у крыс с DOCA-солевой гипертензией. **Выводы.** При высокосолевого диеты у нормотензивных крыс и у животных

с солечувствительной гипертензией тотальная ДП снижает базовый уровень АД. Антигипертензивный эффект тотальной ДП больше у DOCA-крыс по сравнению с крысами линии Dahl-S, содержащимися на высокосолевой диете.

Ключевые слова: артериальное давление, солечувствительная гипертензия, хлорид натрия, линия Dahl-S, модель DOCA, денервация почек

Для цитирования: Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А. Денервация почек в терапии экспериментальной гипертензии у крыс с повышенной чувствительностью к поваренной соли (метаанализ литературных источников). Артериальная гипертензия. 2025;31(2):98–114. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2485>. EDN: KGRDTW

Renal denervation in the therapy of experimental hypertension in rats with increased sensitivity to NaCl (meta-analysis)

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

¹ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nataliya V. Kuzmenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Received 27 January 2025;
accepted 7 March 2025.

Abstract

High NaCl content in food promotes hypervolemia and increased blood pressure (BP). Sensitivity to NaCl was found in 26 % of normotensive human population and in 51 % of hypertensive patients. **The aim of the work** was to evaluate the impact of renal denervation (RD) on BP in normotensive and hypertensive salt-sensitive rats (Dahl-S and DOCA) consuming a diet enriched with NaCl using meta-analysis. **Materials and methods.** The meta-analysis included eight studies, which investigated normotensive animals without indicating increased sensitivity to salt, 9 studies which used Dahl-S rats (genetic abnormalities are associated with extensive kidney damage and increased BP with a high-salt diet), and 12 studies which assessed rats with the DOCA model (administration of deoxycorticosterone acetate to normotensive rats causes hypervolemia and increased BP with a high-salt diet). **Results.** High-salt diet induced severe hypertension in Dahl-S rats even with two kidneys and in DOCA rats with one kidney. According to the results of meta-analysis, total bilateral RD decreased BP by 3–6 % in normotensive, Dahl-S and DOCA rats with two kidneys kept on a high-salt diet. The maximum hypotensive effect of RD (9–12 %) was observed in one-kidney rats with DOCA-salt hypertension. RD did not reduce the “white coat” syndrome in the studied models, but the final conclusion about the effect of RD on BP during emotional stress cannot be made due to the difference in experimental methods and the small number of studies using telemetric BP measurement. Preliminary RD significantly inhibited the development of DOCA-salt, but not Dahl-S hypertension. In normotensive animals and in Dahl-S rats, the RD effect did not depend on the duration of the high-salt diet. The longer DOCA-salt hypertension lasted before RD, the lesser the antihypertensive effect of RD. In Dahl-S rats, sodium excretion decreased during the first 3 weeks after RD, and increased after 4–6 weeks. However, there is no convincing evidence of changes in sodium excretion after RD in rats with DOCA-

salt hypertension. **Conclusions.** With a high-salt diet in normotensive rats and in animals with salt-sensitive hypertension, total RD reduces the baseline BP level. The antihypertensive effect of total RD is greater in DOCA rats compared to Dahl-S rats kept on a high-salt diet.

Key words: blood pressure, salt-sensitive hypertension, sodium chloride, Dahl-S line, DOCA, renal denervation

For citation: Kuzmenko NV, Pliss MG, Tsyrlin VA. Renal denervation in the therapy of experimental hypertension in rats with increased sensitivity to NaCl (meta-analysis). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2025;31(2):98–114. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2485>. EDN: KGRDTW

Введение

Высокое содержание NaCl в пище увеличивает потребление и удержание воды, симпатический и миогенный тонус сосудов и, в итоге, способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы и росту артериального давления (АД) [1–3]. Чувствительность к NaCl была обнаружена у 26 % в нормотензивной популяции людей и у 51 % пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [4]. По результатам метаанализов, повышенное потребление NaCl увеличивает у лиц с АГ уровень систолического АД (САД) в среднем на 5–6 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — на 2–3 мм рт. ст. [1]. У нормотензивных субъектов изменения АД существенно меньше [5].

Водно-электролитный баланс организма обеспечивается функцией почек и контролируется центральной нервной системой. Сигналы из почек поступают по афферентным нервам в паравентрикулярное ядро гипоталамуса и ростральную вентролатеральную область продолговатого мозга, нейроны которой проецируются по эфферентным путям к симпатическим преганглионарным ядрам спинного мозга для контроля нейрогенного тонуса сосудов в периферических органах, включая сердце и почки. Симпатическая нервная система стимулирует опосредованную β_1 -адренорецепторами секрецию ренина из юкстагломерулярного аппарата и опосредованную α_1 -адренорецепторами реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах [6]. Почечные нервы играют большую роль в поддержании АГ, что доказывается снижением уровня АД после денервации почек (ДП).

В ранее проведенном метаанализе [7] мы установили, что тотальная двусторонняя ДП эффективно снижает уровень АД (в среднем на 10 %) у крыс линии SHR, содержащихся как на стандартной, так и на высокосолевого диете. При этом эффект был выражен как у крыс, нечувствительных к NaCl, так и у крыс с повышенной чувствительностью к NaCl. Кроме того, ряд авторов после ДП наблюдал у SHR крыс снижение активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и увеличение экскреции натрия [7].

Наиболее известными экспериментальными моделями АГ с повышенной чувствительностью к соли являются Dahl-S и DOCA крысы. Крысы линии Dahl-S, выведенные Льюисом К. Далем из Sprague-Dawley, имеют повышенную генетическую чувствительность к соли, обуславливающую обширное повреждение почек, сосудистую дисфункцию и развитие АГ при высокосолевого диете [8, 9]. В модели DOCA введение дезоксикортикостерон ацетата нормотензивным крысам приводит к увеличению реабсорбции почками натрия и воды, что сопровождается гиперволемией, а высокосолевого диета усиливает эффект DOCA [4].

В данной работе мы представляем метаанализ исследований эффекта ДП на уровень АД при Dahl-S и DOCA гипертензиях, а также у нормотензивных крыс, содержащихся на высокосолевого диете.

Материалы и методы

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск исследований осуществлялся в 2024 г. на английском и русском языках независимо двумя людьми в базах PubMed, Scopus, Google Scholar, elibrary без ограничения периода публикации. При поиске были использованы ключевые слова, характеризующие исследуемые параметры гемодинамики (артериальное давление, систолическое артериальное давление, экскреция натрия, диурез), которые сочетались с основным воздействием (денервация почек, почечная денервация, абляция почечных артерий, денервация почечных артерий), дополнительным воздействием (нефрэктомия, высокосолевого диета), объектом исследования (крысы, Dahl-S, DOCA). Кроме того, были просмотрены списки литературы публикаций, отобранных для метаанализа.

В метаанализ не были включены исследования эффекта острой ДП, когда уровень АД измерялся сразу после ДП. Также в метаанализ не вошли работы, исследующие ДП способом дорсальной ризотомии (рассечения дорсальных корешков, через которые афферентные почечные нервы проходят в спинной мозг), поскольку при ней не происходит

специфической абляции почечных нервов и такие исследования единичны. Кроме того, мы исключили исследования, в которых диета, помимо NaCl, обогащалась какими-либо еще ингредиентами (жирами, углеводами и т. д.).

Из отобранных публикаций были извлечены данные по уровню среднего АД или САД у крыс, подвергшихся ДП, и животных из контрольной группы. Далее данные объединялись в субгруппы по времени, прошедшему после ДП. Также исследовалась зависимость эффекта ДП от исходного уровня АД, от процента содержания NaCl в диете, от продолжительности диеты, от способа измерения АД. Отдельно исследовались животные с одной почкой. Кроме того, были извлечены данные по частоте сердечных сокращений (ЧСС), экскреции натрия, диурезу.

Метаанализ результатов исследований был проведен с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library), Excel, Graph-Pad Prism. Для анализа был использован Inverse Variance тест (обратная дисперсия), Mean Difference (средняя разница). Гетерогенность включенных в метаанализ исследований устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответствии с рекомендациями [10]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Предвзятость при отборе публикаций проверялась с помощью графиков-воронок. Доверительный интервал — 95%. Взаимосвязи были исследованы при помощи теста Спирмена. Различия и корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По ключевым словам было найдено 188 публикаций (из них 9 обзоров литературы) в PubMed, 144 публикации (7 обзоров литературы) в Scopus. Для метаанализа было отобрано 28 публикаций, в которых исследовалось влияние ДП на крыс, потребляющих много соли. В 8 работах исследовались нормотензивные животные без указания повышенной чувствительности к соли [11–18], в 9 работах [17, 19–26] были использованы крысы линии Dahl-S, в 12 работах [27–38] — крысы с DOCA гипертензией. В работах [11, 18] пол крыс не указан, в работе [26] были использованы самки, в остальных — самцы.

Денервация почек у нормотензивных крыс, содержащихся на высокосолевого диете

В 7 работах были исследованы нормотензивные крысы с 2 почками и с тотальной двусторонней ДП,

выполненной хирургически-химическим способом (механическое удаление почечных нервов, обработка раствором фенола). Содержание NaCl в диете колебалось от 2% до 8%. Высокосолевая диета в трех работах предшествовала ДП, в остальных — начиналась после ДП (табл. 1). Срок наблюдения после ДП составлял 1–6 недель.

У крыс контрольной группы, содержащихся на высокосолевого диете, уровень АД был 122,0 [105,0, 151,3] мм рт. ст. Одни авторы наблюдали существенный гипотензивный эффект ДП, другие не отмечали изменения АД после ДП (рис. 1). В одной работе регистрировали эффект ДП в течение 6 недель, по данным этого исследования к 3-й неделе гипотензивный эффект ДП исчезал [17]. Проведенный нами корреляционный анализ не выявил значимой зависимости эффекта ДП от уровня АД у крыс в контрольной группе, от содержания соли в диете, от момента начала высокосолевого диеты (табл. 2, тест Спирмена $p > 0,05$). Хотя максимальный гипотензивный эффект ДП наблюдали при телеметрической регистрации показателей гемодинамики, однако небольшое количество исследований не позволяет сделать окончательный вывод о зависимости эффекта от способа измерения (табл. 3). ДП не влияла на ЧСС (рис. 1). ДП не изменяла диурез и экскрецию натрия, повышенные при обогащении диеты NaCl [12, 13, 15, 16] (рис. 1).

Результаты отдельных исследований показали, что двусторонняя тотальная ДП снижает у нормотензивных крыс окислительный стресс, вызванный высокосолевого диетой [11]. У нормотензивных крыс высокосолевого диета снижала активность PAC, которая не изменялась после двусторонней тотальной ДП [12, 16].

Показано, что при высокосолевого диете тотальная ДП снижала АД у нормотензивных крыс с одной целой почкой [18]. По результатам одних авторов, гипотензивный эффект ДП после резекции 5/6 оставшейся почки сохранялся [39], но по результатам других уровень АД быстро восстанавливался [40].

Денервация почек у крыс линии Dahl-S, содержащихся на высокосолевого диете

В 7 работах были исследованы крысы линии Dahl-S с 2 почками и с тотальной двусторонней ДП, выполненной хирургически-химическим способом. Содержание NaCl в диете было либо 4%, либо 8%. Высокосолевая диета в 4 работах предшествовала ДП, в 4 — начиналась после ДП (табл. 1). Срок наблюдения после ДП составлял 3–7 недель.

Уровень АД у Dahl-S был 175,0 [157,5, 191,6] мм рт. ст. Тотальная двусторонняя ДП изменяла

Таблица 1
ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ, ОТОБРАННЫХ ДЛЯ МЕТААНАЛИЗА

Публикация, год	Линия крыс	Процедура денервации почки						Параметры АД	Способ регистрации АД	Объем выборки, опыт /контроль, n	
		Возраст (мес.)	Предварительные и дополнительные процедуры	1 или 2 стороны	Эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Период наблюдения (нед.)				
Нормотензивные крысы (без установленной чувствительности к соли) на высокосолевой диете (2 почки)											
Adejare A, 2024 [11]	Sp. Dawley	1,5	8 % NaCl диета 8 нед. до ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	1	АД, САД, ДАД, ЧСС	катетер	6/6 #	
Golin R, 2001 [12]	Sp. Dawley	взрослые	4 % NaCl диета сразу после ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	1	САД, ЧСС, Na+	на хвосте	5/5 #	
Jacob F, 2003 [13]	Sp. Dawley	взрослые	4 % NaCl диета через 1 нед. после ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	1	АД, ЧСС, Na+, Д	телеметрия	11/10 * #	
King AJ, 2007 [14]	Sp. Dawley	взрослые	2 % NaCl диета 1 нед. до ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	2	АД	телеметрия	4/4 #	
Koepke JP, 1988 [15]	WKY	3	1 % NaCl p-р 3 нед. до ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	1	АД, Na+, Д	катетер	8/7	
Pieruzzi F, 2002 [16]	Sp. Dawley	взрослые	2 % NaCl диета сразу после ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	1	САД, Na+	на хвосте	6/6 #	
Wyss JM, 1987 [17]	Dahl-R	1	8 % NaCl диета сразу после ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	6	САД	на хвосте	10/10 #	
Нормотензивные крысы (без установленной чувствительности к соли) с 1 почкой на высокосолевой диете											
Peleti M, 2017 [18]	Sp. Dawley	1	НЭ, ДП, 4 % NaCl диета	ЛП	тотальная	механическая + фенол	4	САД, ДАД, АД	на хвосте	8/8	
Генетическая чувствительность к NaCl (2 почки)											
Alsheikh AJ, 2019 [19]	Dahl-SS	2	4 % NaCl диета через 4 дня после ДП	ЛП + ПП	тотальная	фенол	3	АД, Na+	телеметрия	10/10 * #	
Foss JD, 2013 [20]	Dahl-S	3	4 % NaCl диета, 3 нед. до ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	3	АД, ЧСС, Na+,	телеметрия	11/10 #	

Продолжение таблицы 1

Публикация, год	Линия крыс	Процедура денервации почки						Параметры АД	Способ регистрации АД	Объем выборки, опыт /контроль, n
		Возраст (мес.)	Предварительные и дополнительные процедуры	1 или 2 стороны	Эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Период наблюдения (нед.)			
Iwata T, 1991 [21]	Dahl-Iwai-S	взрослые	8% NaCl диета сразу после ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	4	САД, ЧСС, Na ⁺ , Д	на хвосте	10/10 #
Moriaw N, 2020 [22]	Dahl-S	1	4% NaCl диета через 2 нед. после ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	6	САД, Na ⁺	на хвосте	6/6 #
Nagata K, 2024 (1) [23]	Dahl-S	1,5	8% NaCl диета, 1 нед. до ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	5	САД, ЧСС, Na ⁺	на хвосте	11/8* #
Nagata K, 2024 (2) [23]	Dahl-S	1,5	8% NaCl диета, 3 нед. до ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	3	САД, ЧСС, Na ⁺	на хвосте	10/9* #
Watanabe H, 2016 [24]	Dahl-S	2,5	8% NaCl диета, 4–5 нед. до ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	7	САД, ЧСС, Na ⁺ , Д	на хвосте	23/23* #
Wyss JM, 1987 [17]	Dahl-S	1	8% NaCl диета сразу после ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	6	САД	на хвосте	10/10 #
Генетическая чувствительность к NaCl (1 почка)										
Nagasu H, 2010 [25]	Dahl-S	взрослые	НЭ, 8% NaCl диета сразу после ДП	ЛП	тотальная	механическая + фенол	6	САД, ЧСС, Na ⁺	телеметрия	10/10* #
Osborn JL, 1988 [26]	Dahl-S	10 самки	НЭ, 8% NaCl диета через 2 нед. после ДП	ЛП	тотальная	механическая + фенол	2	АД, Na ⁺	катетер	7/8 #
DOCA-солевая, 0,9–1,0% NaCl р-р для питья (2 почки)										
Kandlikar SS, 2011 [27]	Sp. Dawley	взрослые	50 мг/кг DOCA и ДП одновременно	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	4	АД, ЧСС	катетер	9/10* #
Wyss JM, 1993 [28]	Sp. Dawley	1,5	100 мг/кг DOCA до ДП	ЛП + ПП	тотальная	механическая + фенол	3	САД	на хвосте	10/9

Публи- кация, год	Линия крыс	Процедура денервации почки						Параметры	Способ реги- страции АД	Объем выборки, опыт /контроль, n	
		Возраст (мес.)	Предварительные и дополнительные процедуры	1 или 2 стороны	Эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Период наблюдения (нед.)				
DOCA-солевая, 0,9–1,0 % NaCl р-р для питья (1 почка)											
Banek СТ, 2016 (1) [29]	Sp. Dawley	3	НЭ, 100 мг DOCA через 2 нед. после ДП	ЛП	тотальная	механическая + фенол	3	АД	катетер	12/10 * #	
Banek СТ, 2016 (2) [29]	Sp. Dawley	3	НЭ, 100 мг DOCA через 2 нед. после ДП	ЛП	АФ	капсаин	3	АД	катетер	11/10 * #	
Banek СТ, 2018 (1) [30]	Sp. Dawley	3	НЭ, 100 мг DOCA 3 нед. до ДП	ЛП	тотальная	механическая + фенол	2	АД	телеметрия	16/14 * #	
Banek СТ, 2018 (2) [30]	Sp. Dawley	3	НЭ, 100 мг DOCA 3 нед. до ДП	ЛП	АФ	капсаин	2	АД	телеметрия	16/14 * #	
Bere- cek КН, 1980 [31]	Sp. Dawley	взрослые	НЭ, 100 мг/кг DOCA через 1 нед. после ДП	ПП	тотальная	фенол	1	САД	на хвосте	6/8	
Cabral AM, 1998 [32]	Wistar	взрослые	НЭ, 15 мг/кг DOCA через 1 нед. после ДП	ЛП	тотальная	механическая + фенол	2	АД, ЧСС	катетер	9/11 #	
Jacob F, 2005 [33]	Sp. Dawley	взрослые	НЭ, 100 мг DOCA через 2 нед. после ДП	ЛП	тотальная	механическая + фенол	5	АД, ЧСС, Na+	телеметрия	9/6 * #	
Katholi RE, 1980 [34]	Sp. Dawley	1	НЭ, 25 мг DOCA через 1 нед. после ДП	ЛП	тотальная	механическая + фенол	5	САД, Na+	на хвосте	32/32 #	
Katholi RE, 1983 (1) [35]	Sp. Dawley	2	НЭ, 25 мг DOCA 3 нед. до ДП	ЛП	тотальная	механическая + фенол	4	САД, Na+	на хвосте	20/20 * #	

Продолжение таблицы 1

Публикация, год	Линия крыс	Процедура денервации почки						Параметры АД	Способ регистрации АД	Объем выборок, опыт /контроль, n
		Возраст (мес.)	Предварительные и дополнительные процедуры	1 или 2 стороны	Эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Период наблюдения (нед.)			
Katholi RE, 1983 (2) [35]	Sp. Dawley	2	НЭ, 25 мг DOCA 10 нед. до ДП	ЛП	тотальная	механическая + фенол	2	САД	на хвосте	12/12 * #
Lee J, 2006 [36]	Sp. Dawley	взрослые	НЭ, 200 мг/кг DOCA одновременно с ДП	ЛП	тотальная	механическая + фенол	1	САД	на хвосте	6/6 #
Sato Y, 1991 [37]	Sp. Dawley	1.5	НЭ, 25 мг DOCA 5 дней до ДП	ЛП	тотальная	механическая + фенол	2	АД	катетер	7/8 *
Takeda K, 1987 [38]	Wistar	2	НЭ, 5 мг DOCA	ЛП	тотальная	механическая + фенол	3	САД	на хвосте	5/7 #

Примечание: ЛП — левая почка; ПП — правая почка; ДП — денервация почки; АФ — афферентные нервы; НЭ — нефрактомия; АД — среднее артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; Na+ — баланс натрия; Д — диурез; * — сообщается о рандомизации при разделении животных на группы; # — сообщается о наличии ложно-оперированной контрольной группы.

АД в среднем на $-3,63 [-6,79, -2,10]$ % от уровня в контрольной группе, ЧСС после ДП существенно не изменялась. Выраженный антигипертензивный эффект ДП сохранялся в среднем до трех недель (рис. 2). Проведенный нами корреляционный анализ не выявил значимой связи между эффектом ДП и уровнем АД у крыс в контрольной группе, содержанием соли в диете, моментом начала высокосолевого диеты (табл. 2, тест Спирмена $p > 0,05$). Предварительная тотальная ДП практически не влияла на развитие АГ у крыс линии Dahl-S (рис. 3). У крыс с развившейся АГ после ДП уровень АД изменялся на $-12,38 [-17,85, -6,91]$ мм рт. ст. (на $-6,11 [-9,31, -5,00]$ %, $I^2 = 83$ %, $Z = 4,44$, $p < 0,00001$).

В двух работах АД регистрировали с помощью телеметрии, в остальных измеряли АД на хвосте крыс. Эффект тотальной ДП был больше при телеметрической регистрации параметров (табл. 4), но данных мало для окончательного вывода.

Метаанализ показал, что при высокосолевой диете после тотальной ДП у крыс линии Dahl-S в первые три недели экскреция натрия уменьшалась (на $-1,05 [-1,75, -0,35]$ ммоль/день, $I^2 = 56$ %, $Z = 2,95$, $p = 0,003$), а затем увеличивалась (на $2,78 [0,99, 4,56]$ ммоль/день, $I^2 = 39$ %, $Z = 3,04$, $p = 0,002$). ДП не изменяла диурез (рис. 2). В работах [20, 24] не наблюдали изменения кумулятивного баланса воды и натрия после тотальной ДП. Также после ДП не изменялось количество потребляемого корма [17, 22, 23]. Отдельные авторы сообщают, что экскреция калия оставалась без изменений после тотальной ДП [19].

Как показало исследование [24], тотальная двусторонняя ДП не изменяла уровни циркулирующих электролитов, креатинина, активность ренина, но несколько снижала уровень катехоламинов плазмы крови. Однако в другой работе [23] активность РАС после ДП падала. По данным [23], тотальная двусторонняя ДП не влияла на ремоделирование миокарда Dahl-S крыс с 2 почками, однако другие авторы наблюдали уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка после ДП [24].

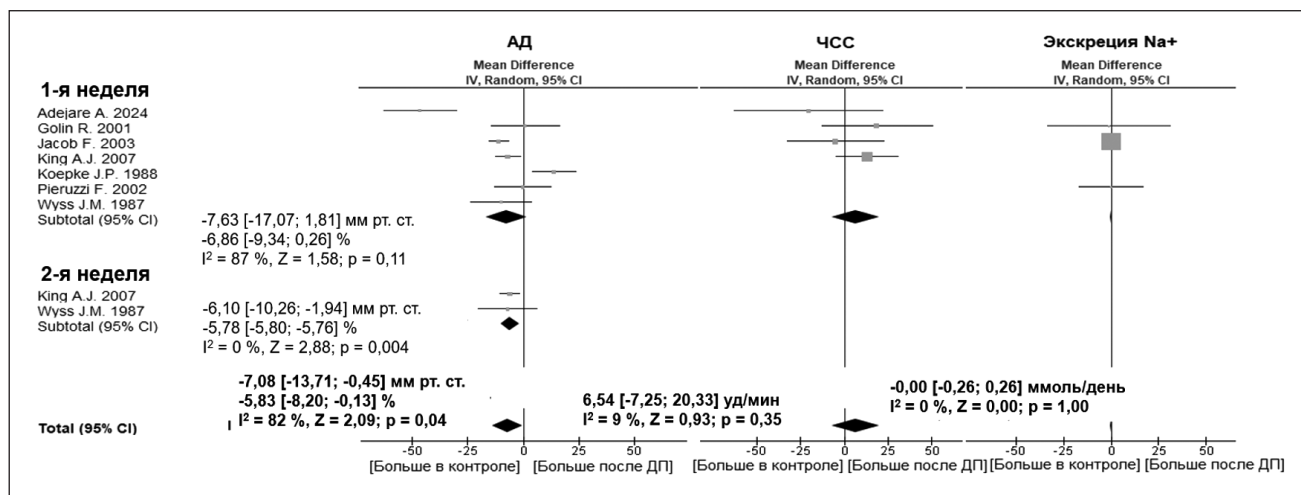


Рисунок 1. Влияние тотальной двусторонней денервации почек на параметры нормотензивных крыс, содержащихся на высокосолевой диете

Примечание: АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ДП — денервация почек; Mean Difference — средняя разница между контрольной и опытной группой; IV—Inverse Variance тест; Random — модель рандомизированных (случайных) эффектов; CI — доверительный интервал; Subtotal — суммарные результаты по подгруппе; Total — общие суммарные результаты; I² — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; p — значимость изменений после денервации почки.

Таблица 2

СВЯЗЬ ЭФФЕКТА ТОТАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕК (В %) С УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У КРЫС КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ, С СОДЕРЖАНИЕМ СОЛИ И С МОМЕНТОМ НАЧАЛА ВЫСОКОСОЛЕВОЙ ДИЕТЫ (ТЕСТ СПИРМЕНА)

Недели после ДП	АД у крыс в контрольной группе	% NaCl в диете	Момент начала высокосолевой диеты
Нормотензивные крысы с 2 почками			
1	-0,143	-0,527	-0,037
Dahl-S крысы с 2 почками			
1	-0,288	0,289	0,291
2	-0,321	-0,144	0,509
3	0,432	0,144	0,327
общее	-0,142	0,079	0,414
DOCA-солевая, 0,9–1,0% NaCl р-р для питья (1 почка)			
1	-0,086	—	-0,174
2	0,018	—	-0,455
3	0,949	—	-0,949
общее	0,117	—	-0,490 *

Таблица 3

**ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
НА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТОТАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕК
У НОРМОТЕНЗИВНЫХ КРЫС С ДВУМЯ ПОЧКАМИ, СОДЕРЖАЩИХСЯ НА ВЫСОКОСОЛЕВОЙ ДИЕТЕ**

Способ измерения АД	N работ	Объем выборки, ДП/контроль (n)	Средняя разность между ДП и контролем (мм рт. ст.)	% изменения АД от АД в контроле	I ² %	Z	p-значение
через 1 нед. после ДП							
Хвостовая манжетка	3	21/21	-3,16 [-11,18; 4,86]	-0,13 [-4,16; 0,26]	0	0,77	0,44
Артериальный катетер	2	14/13	-15,83 [-75,02; 43,36]	-8,89 [-19,70; 1,92]	97	0,52	0,60
Телеметрия	2	15/14	-9,37 [-13,23; -5,52]	-8,67 [-9,57; -7,77]	19	4,77	0,00001

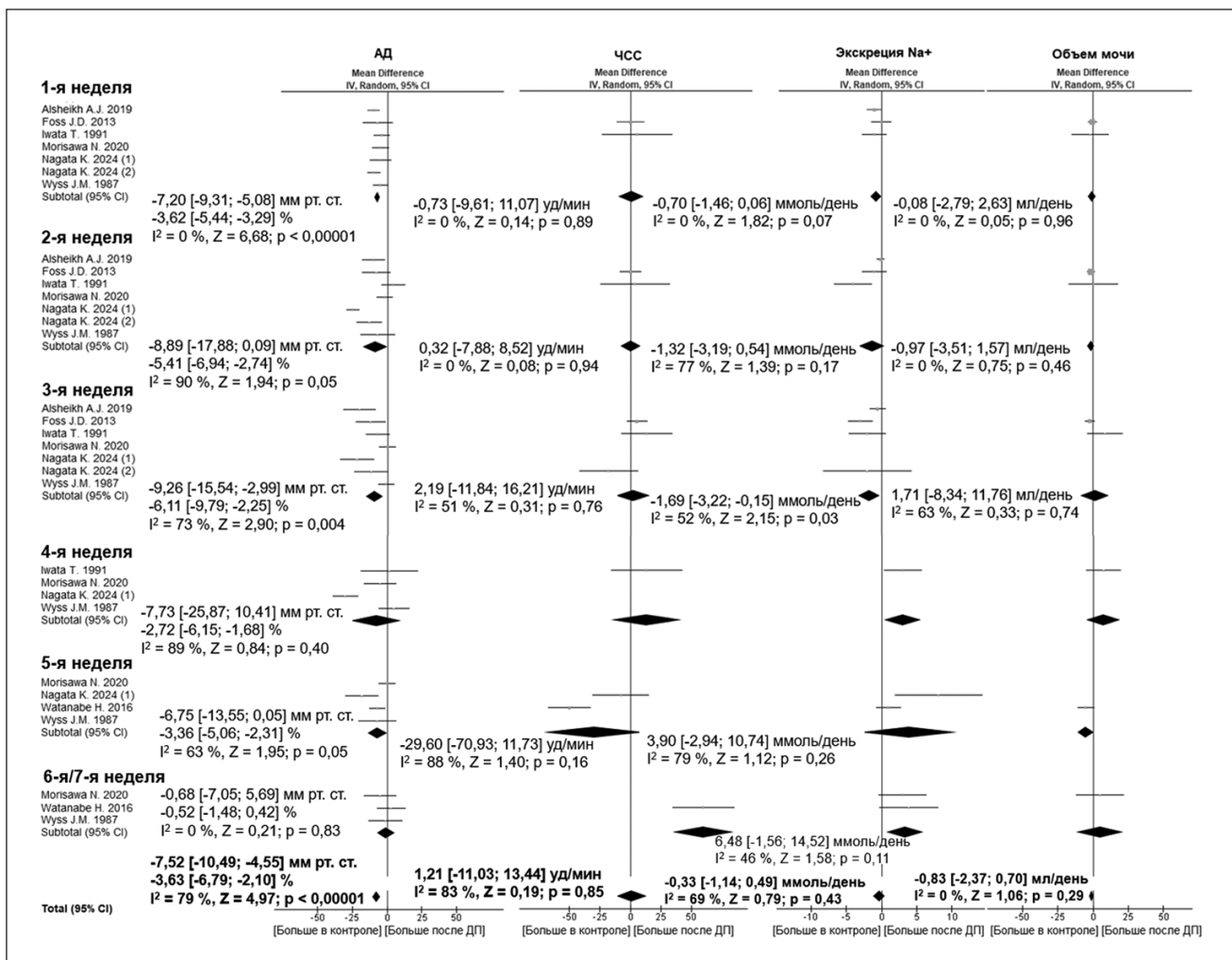


Рисунок 2. Влияние тотальной двусторонней денервации почек на параметры крыс линии Dahl-S с двумя почками, содержащихся на высокосолевой диете

Примечание: АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ДП — денервация почек; Mean Difference — средняя разница между контрольной и опытной группой; IV—Inverse Variance тест; Random — модель рандомизированных (случайных) эффектов; CI — доверительный интервал; Subtotal — суммарные результаты по субгруппе; Total — общие суммарные результаты; I² — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; p — значимость изменений после денервации почки.

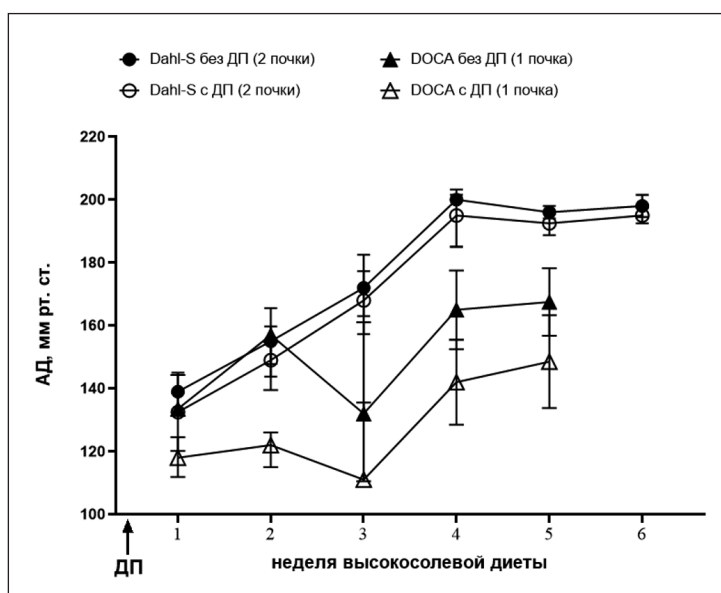


Рисунок 3. Влияние предварительной тотальной денервации почек на развитие солечувствительных гипертензий

Примечание: АД — артериальное давление; ДП — денервация почек.

Таблица 4

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТОТАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕК У КРЫС ЛИНИИ DAHL-S С ДВУМЯ ПОЧКАМИ, СОДЕРЖАЩИХСЯ НА ВЫСОКОСОЛЕВОЙ ДИЕТЕ

Способ измерения АД	N работ	Объем выборки, ДП/контроль (n)	Средняя разность между ДП и контролем (мм рт. ст.)	% изменения АД от АД в контроле	I ² %	Z	p-значение
через 1 нед. после ДП							
Хвостовая манжетка	4	47/43	−6,31 [−8,79; −3,84]	−3,45 [−3,62; −3,13]	0	5,00	0,00001
Телеметрия	2	21/20	−9,56 [−13,61; −5,51]	−6,07 [−6,61; −5,54]	0	4,63	0,00001
через 2 нед. после ДП							
Хвостовая манжетка	4	47/43	−8,78 [−20,98; 3,43]	−4,38 [−7,22; −1,10]	93	1,41	0,16
Телеметрия	2	21/20	−9,20 [−15,63; −2,76]	−6,04 [−6,35; −5,72]	0	2,80	0,005
через 3 нед. после ДП							
Хвостовая манжетка	4	47/43	−6,80 [−13,43; −0,16]	−3,89 [−6,11; −0,61]	71	2,01	0,04
Телеметрия	2	21/20	−15,78 [−23,64; −7,92]	−10,00 [−11,25; −8,75]	0	3,94	0,0001

Примечание: АД — артериальное давление; ДП — денервация почек.

По данным одного исследования, двусторонняя афферентная ДП не снижала АД у Dahl-S крыс с 2 почками, содержащимися на высокосолевой диете [41].

Нами было найдено всего 2 работы [25, 26], в которых исследовались эффекты предвари-

тельной тотальной ДП у крыс линии Dahl-S с одной почкой при диете с содержанием 8 % NaCl (табл. 1). Уровень АД у этих крыс был 182,0 [169,3, 189,8] мм рт. ст., тотальная ДП не препятствовала развитию АГ.

Денервация почек у крыс с DOCA-солевой гипертензией

Нами было найдено две работы [27, 28], в которых исследовались эффекты тотальной двусторонней ДП у DOCA-солевых крыс с двумя почками (табл. 1). Срок наблюдений составлял 3–4 недели после ДП. Антигипертензивный эффект ДП был $-4,96 [-8,96, -0,97]$ мм рт. ст. ($I^2 = 69\%$, $Z = 2,43$, $p = 0,01$), что составляет $-3,48 [-4,90, -2,54]\%$ от АД крыс контрольной группы $122,0 [115,0, 122,5]$

мм рт. ст. ДП не влияла на ремоделирование миокарда у DOCA крыс с 2 почками [28].

В метаанализ были включены 10 работ, в которых DOCA-солевая гипертензия моделировалась у крыс с одной почкой (табл. 1). Уровень АД у крыс контрольной группы был $157,0 [136,0, 199,0]$ мм рт. ст. Тотальная ДП существенно снижала уровень АД. Антигипертензивный эффект ДП был $-12,09 [-16,29, -8,68]\%$ и мог сохраняться по крайней мере 5 недель (рис. 4). В одной работе

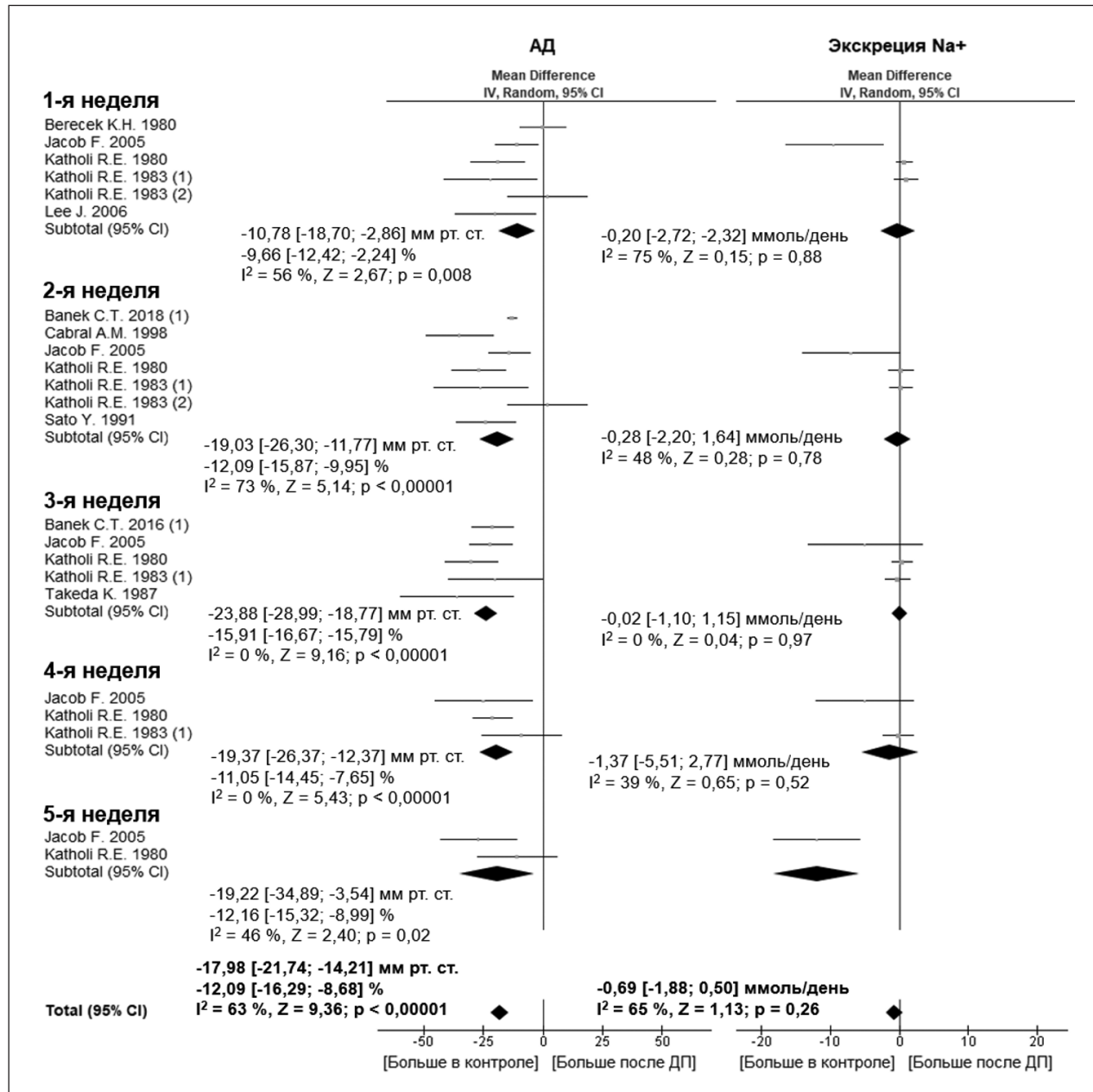


Рисунок 4. Влияние тотальной денервации почки на артериальное давление и экскрецию натрия у крыс с DOCA-солевой гипертензией с одной почкой

Примечание: АД — артериальное давление; ДП — денервация почки; Mean Difference — средняя разница между контрольной и опытной группой; IV — Inverse Variance тест; Random — модель рандомизированных (случайных) эффектов; CI — доверительный интервал; Subtotal — суммарные результаты по субгруппе; Total — общие суммарные результаты; I^2 — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; p — значимость изменений после денервации почки.

**ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
НА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТОТАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕК
У КРЫС С DOCA-СОЛЕВОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И С ОДНОЙ ПОЧКОЙ**

Способ измерения АД	N работ	Объем выборки, ДП/контроль (n)	Средняя разность между ДП и контролем (мм рт. ст.)	% изменения АД от АД в контроле	I ² %	Z	p-значение
через 1–2 нед. после ДП							
Хвостовая манжетка	4	76/78	–13,42 [–22,71; –4,13]	–11,24 [–13,30, 0,24]	70	2,83	0,005
Катетер	2	16/19	–29,07 [–39,81; –18,32]	–18,42 [–20,36; –16,48]	24	5,30	0,00001
Телеметрия	2	16/14	–12,95 [–14,82; –11,09]	–8,94 [–10,21; –8,68]	0	13,59	0,00001

Примечание: АД — артериальное давление; ДП — денервация почек.

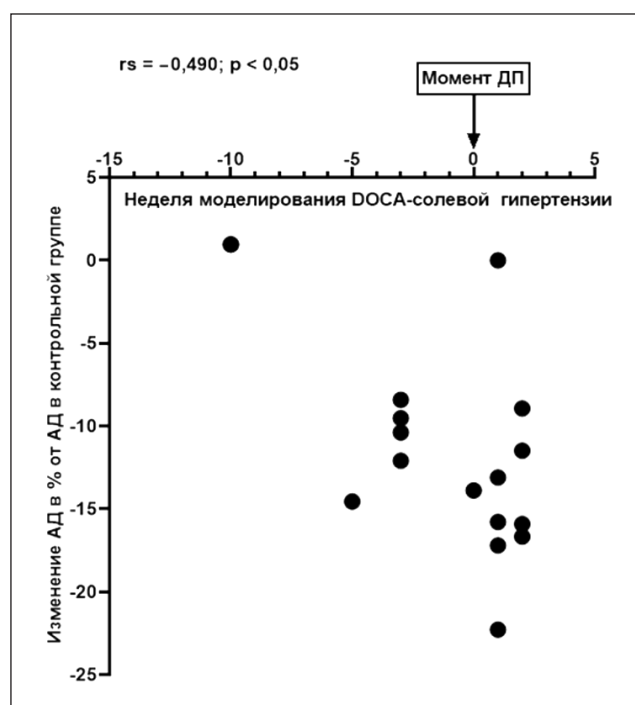


Рисунок 5. Ассоциация между антигипертензивным эффектом тотальной денервации почки и продолжительностью высокосолевого диеты у крыс с DOCA-солевой гипертензией с одной почкой

Примечание: АД — артериальное давление; ДП — денервация почки; rs — корреляция Спирмена; p — значимость корреляции.

[33] отметили уменьшение ЧСС после ДП, однако в другом исследовании ДП не оказывала влияния на ЧСС [32]. Авторы исследования [33] наблюдали после ДП снижение как поступления, так и выведения натрия без существенного изменения общего баланса. Другие авторы не зафиксировали после ДП изменений ни в поступлении, ни в выведении натрия (рис. 4).

В трех работах DOCA-солевая гипертензия развивалась до ДП, в 6 — после ДП (табл. 1). Предварительная ДП существенно тормозила развитие DOCA-солевой гипертензии (рис. 3). У крыс с развившейся АГ антигипертензивный эффект ДП был –13,44 [–19,66, –7,22] мм рт. ст. (–9,52 [–11,24, –3,73] %), I² = 43 %, Z = 4,23, p < 0,001. Чем раньше развивалась у крыс АГ до ДП, тем меньше был антигипертензивный эффект ДП (табл. 2, рис. 5). Эффект ДП не зависел от АД в контрольной группе (табл. 2). Максимальный эффект ДП был зафиксирован при измерении АД при помощи артериального катетера. Данные измерений на хвосте и с помощью телеметрии существенно не различались (табл. 5), но исследований мало для окончательного вывода.

С. Т. Banek с соавторами (2016, 2018) не обнаружили существенных различий в антигипертензивном эффекте тотальной и афферентной ДП у крыс с DOCA-солевой гипертензией [29, 30].

Обсуждение

Обогащение диеты NaCl вызывало развитие выраженной устойчивой АГ у крыс линии Dahl-S даже при наличии двух почек, а в модели DOCA-солевой гипертензии — только у крыс с одной почкой. По данным [15], высокосолевого диета не изменяла базовые значения активности, регистрируемой в симпатических почечных нервах нормотензивных крыс. У Dahl-S и DOCA крыс при высокосолевого диете наблюдалось увеличение активности симпатических почечных нервов [22, 29]. По результатам нашего метаанализа, тотальная двусторонняя ДП слабо (на 3–6 %) снижала уровень АД у нормотензивных, Dahl-S и DOCA крыс с двумя почками, содержащимися на высокосолевого диете. Максимальный антигипертензивный эффект ДП (9–12 %)

наблюдался у однопочечных крыс с DOCA-солевой гипертензией. Однако есть сообщения, что у крыс линии Dahl-S, а также в модели почечной недостаточности тотальная ДП уменьшала повреждение почек [19, 39]. Интересно отметить, что при высокосолевой диете у Dahl-S крыс с двумя почками в первые 3 недели после ДП экскреция натрия уменьшалась, а через 4–6 недель увеличивалась. При этом нет убедительных доказательств изменения после ДП экскреции натрия у крыс с DOCA-солевой гипертензией.

По результатам нашего метаанализа, выраженность гипертензивного эффекта высокосолевой диеты не влияла на антигипертензивный эффект ДП ни в одной из исследуемых моделей. Предварительная ДП существенно тормозила развитие DOCA-солевой, но не Dahl-S гипертензии. У нормотензивных животных и у крыс линии Dahl-S эффект ДП не зависел от процентного содержания NaCl в диете и от продолжительности высокосолевой диеты. Чем дольше продолжалась АГ до ДП у крыс с DOCA-солевой гипертензией, тем меньше был антигипертензивный эффект ДП. В исследовании [35] у крыс, у которых DOCA-солевая гипертензия формировалась за 3 недели до ДП, ДП приводила к снижению соотношения стенки/просвета прекапиллярных артериол почек и ослабляла АГ. Напротив, ДП после 10 недель DOCA-солевой гипертензии не привела к изменению АД и соотношения стенки/просвета ни одного из исследованных сосудистых русел. Авторы выдвинули предположение, что усиление активности симпатических почечных нервов характерно только для начальной стадии DOCA-солевой гипертензии. Однако антигипертензивный эффект ДП наблюдали у крыс по крайней мере в течение 5 недель, если DOCA-солевая гипертензия формировалась после ДП [33, 34]. Известно, что гиперволемия способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы, развитию и поддержанию DOCA-солевой гипертензии [4]. По результатам [32], если ДП предшествовала формированию DOCA-солевой гипертензии, это ослабляло АГ, но не предотвращало развития гипертрофии миокарда.

В ранее проведенном метаанализе мы обнаружили, что у крыс линии SHR, потребляющих стандартную диету, антигипертензивный эффект тотальной двусторонней ДП был более выражен при регистрации АД на хвосте, чем при помощи телеметрии (снижение АД на 11 % по сравнению с 5 %). Мы предположили, что ДП уменьшает синдром «белого халата» при эссенциальной гипертензии [7]. Подобное явление после ДП наблюдали и у пациентов с гипертонической болезнью [42]. В поведенческих тестах крысы линии SHR демонстрировали тревож-

ность и повышенную гипертензивную реакцию на эмоциональный стресс [43–46], которая еще больше усиливалась при высокосолевой диете [47]. Однако при обогащении диеты NaCl у SHR крыс антигипертензивный эффект ДП был сходен при регистрации АД с помощью хвостовой манжетки и с помощью телеметрии [48, 49]. Настоящий метаанализ показал, что при высокосолевой диете ДП не отменяет синдром «белого халата» ни у нормотензивных крыс, ни у крыс с Dahl-S и DOCA-солевой гипертензиями. По результатам одного исследования [50], крысы с DOCA-солевой гипертензией по тревожности и реакции АД на стресс существенно не отличались от контрольных животных. Мы не нашли в научной литературе информации о степени тревожности крыс линии Dahl-S, но эта линия является моделью эссенциальной гипертензии, триггером для которой служит повышенное содержание NaCl в диете. Следует отметить, что в данном метаанализе корректно оценить эффект «белого халата» достаточно сложно, поскольку в разных работах авторы на разных этапах формировали гипертензию у животных (до, одновременно или после ДП). Кроме того, было найдено мало работ, в которых авторы использовали телеметрический метод регистрации АД.

Роль афферентных почечных нервов в развитии АГ в солечувствительных моделях исследована слабо. Антигипертензивный эффект афферентной ДП наблюдали при DOCA-солевой гипертензии, но не у крыс линии Dahl-S [29, 30, 41].

В итоге тотальная ДП ослабляет объем-зависимую DOCA-солевую гипертензию, но эффект ДП существенно меньше при гипертензии, вызванной генетической чувствительностью к NaCl, сопровождающейся обширным повреждением почек. Известно, что процедура ДП проводится даже гипертензивным пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности [51]. Таким образом, имеет смысл исследовать ассоциации между эффектом ДП и генетическими аномалиями [9] у крыс линии Dahl-S, что может помочь в прогнозе эффекта ДП в клинической практике.

Заключение

Высокосолевая диета вызывала развитие выраженной АГ у крыс линии Dahl-S даже при наличии двух почек и у DOCA крыс с одной почкой. Метаанализ показал, что антигипертензивный эффект тотальной ДП больше у DOCA крыс, по сравнению с крысами линии Dahl-S, содержащимися на высокосолевой диете. У Dahl-S крыс первые 3 недели после ДП экскреция натрия уменьшалась, а через 4–6 недель увеличивалась. При этом

нет убедительных доказательств изменения после ДП экскреции натрия у крыс с ДОСА-солевой гипертензией. Не обнаружено уменьшения синдрома «белого халата» после ДП у животных с солечувствительными моделями гипертензии. Однако окончательный вывод о влиянии ДП на АД при эмоциональном стрессе при этих формах АГ сделать нельзя из-за разницы экспериментальных методик и малого количества исследований с использованием телеметрии.

Финансирование/Funding

Работа выполнена за счет средств Государственного задания № 056–00019–24–00. / The work was supported by the State assignment No. 056–00019–24–00.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Alam S, Johnson AG. A meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) among healthy normotensive and essential hypertensive elderly patients to determine the effect of high salt (NaCl) diet of blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1999;13(6):367–74. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000817>
2. Stocker SD, Monahan KD, Browning KN. Neurogenic and sympathoexcitatory actions of NaCl in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(6):538–46. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0385-9>
3. Sanders PW. Vascular consequences of dietary salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297(2): F237–43. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00027.2009>
4. Basting T, Lazartigues E. DOCA-salt hypertension: an update. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):32. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0731-4>
5. Kelly J, Khalesi S, Dickinson K, Hines S, Coombes JS, Todd AS. The effect of dietary sodium modification on blood pressure in adults with systolic blood pressure less than 140 mmHg: a systematic review. *JBIS Database System Rev Implement Rep*. 2016;14(6):196–237. <https://doi.org/10.11124/JBIS-RIR-2016-002410>
6. Osborn JW, Tyshynsky R, Vulchanova L. Function of renal nerves in kidney physiology and pathophysiology. *Annu Rev Physiol*. 2021;83:429–450. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031620-091656>
7. Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г., Галагудза М. М. Оценка с помощью метаанализа эффекта почечной денервации в терапии эссенциальной гипертензии у крыс линии SHR. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(6):514–536. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2471>
8. Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG, Galagudza MM. Meta-analytic evaluation of the effect of renal denervation in the treatment of essential hypertension in SHR rats. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(6):514–536. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2471>
9. Joe B. Dr Lewis Kitchener Dahl, the Dahl rats, and the “inconvenient truth” about the genetics of hypertension. *Hypertension*. 2015;65(5):963–9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.114.04368>
10. Rudemiller NP, Mattson DL. Candidate genes for hypertension: insights from the Dahl S rat. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;309(12): F993–5. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00092.2015>
11. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to Meta-analysis. Wiley: Chichester, 2009. 421 p. <https://doi.org/10.1002/9780470743386>
12. Adejare A, Oloyo A, Dahud Y, Adeshina M, Agbaje A, Ejim C, et al. Renal denervation ameliorated salt-induced hypertension by improving cardiac work, cardiac enzyme and oxidative balance in Sprague-Dawley rats. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk and Prev*. 2024;24:21:200290. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024>
13. Golin R, Pieruzzi F, Munforti C, Busca G, Di Blasio A, Zanchetti A. Role of the renal nerves in the control of renin synthesis during different sodium intakes in the rat. *J Hypertens*. 2001;19(7):1271–7. <https://doi.org/10.1097/00004872-200107000-00012>
14. Jacob F, Ariza P, Osborn JW. Renal denervation chronically lowers arterial pressure independent of dietary sodium intake in normal rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284(6): H2302–10. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01029.2002>
15. King AJ, Osborn JW, Fink GD. Splanchnic circulation is a critical neural target in angiotensin II salt hypertension in rats. *Hypertension*. 2007;50(3):547–56. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090696>
16. Koepke JP, Jones S, DiBona GF. Sodium responsiveness of central alpha 2-adrenergic receptors in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1988;11(4):326–33. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.11.4.326>
17. Pieruzzi F, Munforti C, Di Blasio A, Busca G, Dadone V, Zanchetti A, et al. Neuronal nitric oxide synthase and renin stimulation by sodium deprivation are dependent on the renal nerves. *J Hypertens*. 2002;20(10):2039–45. <https://doi.org/10.1097/00004872-200210000-00024>
18. Wyss JM, Sriparojthikoon W, Oparil S. Failure of renal denervation to attenuate hypertension in Dahl NaCl-sensitive rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 1987;65(12):2428–32. <https://doi.org/10.1139/y87-385>
19. Peleli M, Flacker P, Zhuge Z, Gomez C, Wheelock CE, Persson AEG, et al. Renal denervation attenuates hypertension and renal dysfunction in a model of cardiovascular and renal disease, which is associated with reduced NADPH and xanthine oxidase activity. *Redox Biol*. 2017;13:522–527. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.06.013>
20. Alsheikh AJ, Lund H, Dasinger JH, Abais-Battad JM, Fehrenbach DJ, Mattson DL. Renal nerves and leukocyte infiltration in the kidney during salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2019;317(1): R182–R189. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00070.2019>
21. Foss JD, Fink GD, Osborn JW. Reversal of genetic salt-sensitive hypertension by targeted sympathetic ablation. *Hypertension*. 2013;61(4):806–11. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00474>
22. Iwata T, Muneta S, Kitami Y, Okura T, Ii Y, Murakami E, Hiwada K. Effect of renal denervation on the development of hypertension in Dahl-Iwai salt-sensitive rats. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1991;33(9):867–71.
23. Morisawa N, Kitada K, Fujisawa Y, Nakano D, Yamazaki D, Kobuchi S, et al. Renal sympathetic nerve activity regulates cardiovascular energy expenditure in rats fed high salt. *Hypertens Res*. 2020;43(6):482–491. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0389-1>
24. Nagata K, Tagami K, Okuzawa T, Hayakawa M, Nomura A, Nishimura T, et al. Comparison of the effects of renal denervation at early or advanced stages of hypertension on cardiac, renal, and adipose tissue pathology in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertens*

- Res. 2024;47(10):2731–2744. <https://doi.org/10.1038/s41440-024-01605-x>
24. Watanabe H, Iwanaga Y, Miyaji Y, Yamamoto H, Miyazaki S. Renal denervation mitigates cardiac remodeling and renal damage in Dahl rats: a comparison with β -receptor blockade. *Hypertens Res.* 2016;39(4):217–26. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.133>
25. Nagasu H, Satoh M, Kuwabara A, Yoritatsu D, Sakuta T, Tomita N, et al. Renal denervation reduces glomerular injury by suppressing NAD(P)H oxidase activity in Dahl salt-sensitive rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):2889–98. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq139>
26. Osborn JL, Roman RJ, Ewens JD. Renal nerves and the development of Dahl salt-sensitive hypertension. *Hypertension.* 1988;11(6 Pt 1):523–8. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.11.6.523>
27. Kandlikar SS, Fink GD. Mild DOCA-salt hypertension: sympathetic system and role of renal nerves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(5): H1781–7. <https://doi.org/10.1152/ajp-heart.00972.2010>
28. Wyss JM, Mozaffari MS, St John PL, Abrahamson DR. Cyclosporine-induced nephrotoxicity in deoxycorticosterone-NaCl treated rats. *Int J Exp Pathol.* 1993;74(6):615–26.
29. Banek CT, Knuepfer MM, Foss JD, Fiege JK, Asirvatham-Jeyaraj N, Van Helden D, et al. Resting afferent renal nerve discharge and renal inflammation: elucidating the role of afferent and efferent renal nerves in deoxycorticosterone acetate salt hypertension. *Hypertension.* 2016;68(6):1415–1423. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07850>
30. Banek CT, Gauthier MM, Baumann DC, Van Helden D, Asirvatham-Jeyaraj N, Panoskaltis-Mortari A, et al. Targeted afferent renal denervation reduces arterial pressure but not renal inflammation in established DOCA-salt hypertension in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;314(6): R883–R891. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00416.2017>
31. Berecek KH, Murray RD, Gross F. Significance of sodium, sympathetic innervation, and central adrenergic structures on renal vascular responsiveness in DOCA-treated rats. *Circ Res.* 1980;47(5):675–83. <https://doi.org/10.1161/01.res.47.5.675>
32. Cabral AM, Silva IF, Gardioli CR, Mauad H, Vasquez EC. Diverse effects of renal denervation on ventricular hypertrophy and blood pressure in DOCA-salt hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31(4):587–90. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x1998000400018>
33. Jacob F, Clark LA, Guzman PA, Osborn JW. Role of renal nerves in development of hypertension in DOCA-salt model in rats: a telemetric approach. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(4): H1519–29. <https://doi.org/10.1152/ajp-heart.00206.2005>
34. Katholi RE, Naftilan AJ, Oparil S. Importance of renal sympathetic tone in the development of DOCA-salt hypertension in the rat. *Hypertension.* 1980;2(3):266–73. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.2.3.266>
35. Katholi RE, Naftilan AJ, Bishop SP, Oparil S. Role of the renal nerves in the maintenance of DOCA-salt hypertension in the rat. Influence on the renal vasculature and sodium excretion. *Hypertension.* 1983;5(4):427–35. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.5.4.427>
36. Lee J, Yoo K, Kim SW, Jung KH, Ma SK, Lee YK, et al. Decreased expression of aquaporin water channels in denervated rat kidney. *Nephron Physiol.* 2006;103(4):170–8. <https://doi.org/10.1159/000092918>
37. Sato Y, Ando K, Ogata E, Fujita T. High potassium intake attenuates antinatriuretic response to air stress in DOCA-salt rats. *Am J Physiol.* 1991;260(5 Pt 2): R941–5. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1991.260.5.R941>
38. Takeda K, Okajima H, Hayashi J, Kawasaki S, Sasaki S, Nakagawa M, et al. Attenuation of hypothalamo-sympathetic hyperactivity by renal denervation in experimental hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A.* 1987;9 Suppl 1:75–88. <https://doi.org/10.3109/10641968709160165>
39. Cao W, Li A, Wang L, Zhou Z, Su Z, Bin W, et al. A salt-induced reno-cerebral reflex activates renin-angiotensin systems and promotes CKD progression. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(7):1619–33. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014050518>
40. Tudorancea I, Lohmeier TE, Alexander BT, Pieptu D, Serban DN, Ilescu R. Reduced renal mass, salt-sensitive hypertension is resistant to renal denervation. *Front Physiol.* 2018;9:455. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00455>
41. Foss JD, Fink GD, Osborn JW. Differential role of afferent and efferent renal nerves in the maintenance of early- and late-phase Dahl S hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(3): R262–7. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00408.2015>
42. Пекарский С. Е., Баев А. Е., Мордовин В. Ф., Рипп Т. М., Семке Г. В., Фальковская А. Ю. и др. Симпатическая денервация почек: устранение эффекта «белого халата». *Артериальная гипертензия.* 2014;20(2):101–105. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-2-101-105>
43. Langen B, Dost R. Comparison of SHR, WKY and Wistar rats in different behavioural animal models: effect of dopamine D1 and α 2 agonists. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2011;3(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s12402-010-0034-y>
44. Tucker DC, Johnson AK. Behavioral correlates of spontaneous hypertension. *Neurosci Biobehav Rev.* 1981;5(4):463–71. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(81\)90016-6](https://doi.org/10.1016/0149-7634(81)90016-6)
45. Roman O, Seres J, Pometlova M, Jurcovicova J. Neuroendocrine or behavioral effects of acute or chronic emotional stress in Wistar Kyoto (WKY) and spontaneously hypertensive (SHR) rats. *Endocr Regul.* 2004;38(4):151–5.
46. Wsol A, Szczepanska-Sadowska E, Kowalewski S, Puchalska L, Cudnoch-Jedrzejewska A. Oxytocin differently regulates pressor responses to stress in WKY and SHR rats: the role of central oxytocin and V1a receptors. *Stress.* 2014;17(1):117–25. <https://doi.org/10.3109/10253890.2013.872620>
47. Ely DL, Friberg P, Nilsson H, Folkow B. Blood pressure and heart rate responses to mental stress in spontaneously hypertensive (SHB) and normotensive (WKY) rats on various sodium diets. *Acta Physiol Scand.* 1985;123(2):159–69. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1985.tb07573.x>
48. Mozaffari MS, Jirakulsomchok S, Shao ZH, Wyss JM. High-NaCl diets increase natriuretic and diuretic responses in salt-resistant but not salt-sensitive SHR. *Am J Physiol.* 1991;260(6 Pt 2): F890–7. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1991.260.6.F890>
49. Nakagawa T, Hasegawa Y, Uekawa K, Ma M, Katayama T, Sueta D, et al. Renal denervation prevents stroke and brain injury via attenuation of oxidative stress in hypertensive rats. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(5): e000375. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000375>
50. Hernandez ME, Hayward LF. Effect of DOCA/salt hypertension on CRF expression in the amygdala and the autonomic stress response in conscious rats. *Auton Neurosci.* 2014;185:83–92. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.07.011>
51. Scalise F, Quarti-Trevano F, Toscano E, Sorropago A, Vanoli J, Grassi G. Renal denervation in end-stage renal disease: current evidence and perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2024;31(1):7–13. <https://doi.org/10.1007/s40292-023-00621-1>

Вклад авторов

Н. В. Кузьменко — концепция и дизайн исследования, сбор материала, проведение метаанализа, написание текста, иллюстрации; М. Г. Плисс — сбор данных, научное редактирование,

научное руководство; В. А. Цырлин — научное редактирование. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

N. V. Kuzmenko — study concept and design, collection of data, meta-analysis, writing of text, illustrations; M. G. Pliss — data collection, scientific editing, scientific supervision; V. A. Tsyrlin — scientific editing. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

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, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований Центра лазерной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID-0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.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;

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

Author information

Nataliya V. Kuzmenko, PhD in Biology, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Researcher of Experimental Research Laboratories of the Laser Medicine Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ORCID-0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru;

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

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