

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

Предикторы и маркеры развития экспериментальной вазореальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим»

Н. В. Кузьменко^{1,2}, В. А. Цырлин^{1,2}, М. Г. Плисс^{1,2}

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

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

Контактная информация:

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

*Статья поступила в редакцию
10.01.18 и принята к печати 10.06.18.*

Резюме

Цель работы — на крысах стока Wistar проанализировать влияние исходных значений систолического артериального давления (САД), длины межсистолического интервала (МСИ) и компонентов спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР) на развитие вазореальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим»; исследовать у интактных животных в тесте «открытое поле» взаимосвязь между тревожностью и параметрами гемодинамики; а также выявить корреляции между уровнем САД, длиной МСИ и компонентами спектра ВСР у интактных животных и у животных с ишемией почечной артерии. **Материалы и методы.** Параметры гемодинамики регистрировались на хвосте бодрствующих крыс. При анализе ВСР рассчитывались низкочастотный компонент (НЧ), высокочастотный компонент (ВЧ) и симпато-вагусный баланс (НЧ/ВЧ). **Результаты.** Показано, что у нормотензивных крыс нормальное высокое САД сопровождается тахикардией и повышением тревожности в тесте «открытое поле». Установлено, что исходные значения САД, МСИ и компонентов спектра ВСР не оказывают влияние на развитие унилатеральной вазореальной гипертензии. При развитии унилатеральной вазореальной гипертензии наблюдалось ослабление парасимпатических влияний на работу сердца, о чем свидетельствовали уменьшение длины МСИ и ВЧ компонента спектра ВСР у животных с развившейся гипертензией, а также увеличение НЧ/ВЧ компонента ВСР у клипированных крыс. **Выводы.** Индивидуальная повышенная тревожность нормотензивных животных не оказывает влияния на развитие вазореальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим».

Ключевые слова: нормальное высокое артериальное давление, вазореальная гипертензия, межсистолический интервал, вариабельность сердечного ритма, тест «открытое поле», тревожность

Для цитирования: Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г. Предикторы и маркеры развития экспериментальной вазореальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». Артериальная гипертензия. 2018;24(4):416–426. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-416-426

Predictors and markers of experimental vasorenal hypertension onset in the model “2 kidneys, 1 clamp”

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

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

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

Received 10 January 2018;
accepted 10 June 2018.

Abstract

The aim of the study was to analyze the influence of the baseline systolic blood pressure (SBP), the length of beat-to-beat interval (RR) and the components of the heart rate variability (HRV) spectrum on the development of vasorenal hypertension in the model “2 kidneys, 1 clamp” in Wistar rats. Also we investigated the relationship between anxiety and parameters of hemodynamics in intact animals using the “open field” test and the correlations between SBP level, RR duration and the components of the HRV spectrum in both intact animals and animals with renal artery ischemia. **Design and methods.** We recorded hemodynamic parameters on the tail of awake rats. In the HRV analysis, a low-frequency component (LF), a high-frequency component (HF) and a sympathetic-vagal balance (LF/HF) were calculated. **Results.** In normotensive rats the normal high SBP is accompanied by tachycardia and increased anxiety in “open field” test. The baseline values of SBP, RR interval and HRV spectrum components do not influence the development of unilateral vasorenal hypertension. In the development of unilateral vasorenal hypertension, weakened parasympathetic effects on cardiac function were observed, as evidenced by a decrease in the RR interval duration and HF component of the HRV spectrum in animals with developed hypertension, as well as an increase in the LF/HF component of HRV in clamped rats. **Conclusions.** Individual increased anxiety of normotensive animals does not affect the development of vasorenal hypertension in the model “2 kidneys, 1 clamp”.

Key words: normal high blood pressure, vasorenal hypertension, beat-to-beat interval, heart rate variability, “open field” test, anxiety

For citation: Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Predictors and markers of experimental vasorenal hypertension onset in the model “2 kidneys, 1 clamp”. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(4):416–426. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-416-426

Введение

Для профилактики и своевременной диагностики артериальной гипертензии (АГ) важно знать, какие конституциональные особенности организма способствуют, а какие препятствуют развитию гипертензии при возмущающих влияниях. Известно, что в 3–6% случаев склеротическое повреждение почечных артерий протекает бессимптомно и не сопровождается существенным повышением артериального давления (АД) [1]. В эксперимен-

тальных исследованиях на крысах также показано, что при наложении зажима на почечную артерию устойчивая вазоренальная гипертензия развивается не у всех животных [2].

Многие медики считают нормальное высокое АД у пациентов предиктором развития АГ [3–5]. Кроме того, установлено, что на вероятность развития АГ оказывает влияние состояние нейрогенных механизмов регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы. В экспериментах

было показано, что величина подъема АД при унилатеральном стенозе почечной артерии находится в прямой зависимости от исходной величины барорецепторного рефлекса [2, 6, 7]. Известно, что вариабельность сердечного ритма (ВСР) является индикатором эффективности вегетативных механизмов регуляции работы сердечно-сосудистой системы [8]. Денервация основных механорецепторных зон сопровождается существенным уменьшением ВСР [9, 10] и способствует развитию вазоренальной и солечувствительной гипертензии [2, 7]. Снижение ВСР с возрастом является одной из причин развития патологий сердечно-сосудистой системы, в том числе и АГ у пожилых пациентов [11–13].

Известно, что в развитии АГ большую роль играет эмоциональный стресс [14]. В ряде клинических исследований показана прямая взаимосвязь между предгипертензией и повышенным психоэмоциональным напряжением [15, 16]. В экспериментальных исследованиях установлено, что при эмоциональном стрессе, вызванном различными стимулами, у животных наблюдаются повышение АД и тахикардия [17, 18]. Данная реакция на стресс обеспечивается угнетением артериального барорецепторного рефлекса и ассоциирована с усилением симпатических влияний на работу сердечно-сосудистой системы [17, 19]. Можно предположить, что повышенная тревожность будет способствовать и развитию вазоренальной гипертензии. Для выявления индивидуальной степени тревожности животных в эксперименте используют тест «открытое поле». В многочисленных исследованиях в тесте «открытое поле» показана взаимосвязь между поведением животных и параметрами гемодинамики [20–23].

Установлено, что АГ различного генеза сопровождается тахикардией, а также угнетением вегетативных механизмов регуляции уровня АД [24–29]. Так, известно, что устойчивый подъем АД сопровождается существенным ослаблением артериального барорецепторного рефлекса и уменьшением ВСР [2, 27–29].

Цель настоящей работы на крысах стока Wistar, принадлежащих одной популяции, — проанализировать влияние исходной величины АД, межсистолического интервала (МСИ) и компонентов спектра ВСР на развитие унилатеральной вазоренальной гипертензии; исследовать у интактных животных в тесте «открытое поле» взаимосвязь между эмоциональностью и параметрами гемодинамики; а также выявить корреляции между уровнем АД, длиной МСИ и компонентами спектра ВСР у интактных животных и у животных с ишемией почечной артерии.

Материалы и методы

Общие положения и протокол экспериментов

Эксперименты были поставлены на 76 лабораторных конвенциональных крысах-самцах стока Wistar массой 250–300 г, принадлежащих к одной популяции животных, выведенных из одного племенного ядра (разведение в виварии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России).

Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде в стандартных лабораторных условиях с размещением по 4 особи в клетке. Протокол исследований был согласован с Этическим комитетом центра, и было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010).

Опыты проводились на модели вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим». Опытная группа включала 54 крысы, которым накладывался зажим на левую почечную артерию; контрольная группа включала 8 животных, которым проводилось ложнооперативное вмешательство.

До и через 8 недель после клипирования левой почечной артерии (или ложнооперативного вмешательства) на хвостовой артерии бодрствующих животных регистрировались систолическое АД (САД) и МСИ. Проводился анализ спектра ВСР. Исследовалось влияние исходных параметров гемодинамики и компонентов спектра ВСР на развитие гипертензии после клипирования почечной артерии. Кроме того, у интактных крыс и у этих же крыс через 8 недель после стенозирования почечной артерии была исследована взаимосвязь величины САД с МСИ и с компонентами спектра ВСР, а также взаимосвязь длины МСИ с компонентами спектра ВСР.

В отдельной серии экспериментов исследовалось поведение 14 интактных крыс в тесте «открытое поле», сразу после проведения теста у этих животных проводилась регистрация САД, МСИ, анализ спектра ВСР. Полученные данные были подвергнуты корреляционному анализу для выявления взаимосвязей между исследуемыми гемодинамическими параметрами и маркерами эмоционального статуса.

Модель вазоренальной гипертензии «2 почки, 1 зажим»

Исследование вазоренальной гипертензии проводилось на модели «2 почки, 1 зажим». Операция проводилась по стандартной методике [30]. Доступ к левой почке осуществлялся через разрез, произведенный на спине наркотизированной крысы (комбинированный наркоз: оксибутират Na 1–1,5 г/кг внутривенно и ингаляция севофлурана) левее и параллельно позвоночнику вниз от начала ребер-

ной дуги. Почка и ее сосудистый пучок аккуратно освобождались от прилегающих тканей, выделялась почечная артерия, и на нее накладывался зажим (Kent Scientific Corporation), оставляющий просвет артерии диаметром 0,30 мм. Рана обрабатывалась порошком бицилина-5 (ОАО «Синтез») и послойно зашивалась. Ложнооперативное вмешательство проводилось аналогично, но без постановки зажима.

Неинвазивная регистрация параметров гемодинамики

Предварительно животные приучались к нахождению в рестрейнере.

Неинвазивная регистрация параметров гемодинамики проводилась на бодрствующих крысах, зафиксированных в рестрейнере, с использованием компьютерной программы Chart на NIBP системе неинвазивного измерения кровяного давления (ADInstruments Pty Ltd), включающей ML125 NIBP контроллер, MLT125R датчик пульса и хвостовую манжетку для крыс. Частота опроса — 100 Гц, FFT — 1024. Данная система позволяет измерять САД на хвостовой артерии крысы, а также рассчитывать МСИ и проводить спектральный анализ ВСР. С целью минимизации погрешности измерения регистрацию осуществляли 2–3 раза (по 5–6 тестирований каждый раз) с перерывом в несколько дней, затем рассчитывали средние значения исследуемых параметров.

Для оценки динамики изменений в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с помощью программы Chart проводился спектральный анализ ритма. С помощью математических методов, принятых Европейским обществом кардиологии и Североамериканским обществом электростимуляции и электрофизиологии (American Heart Association, 1996) [31], проводился расчет в $\text{мс}^2/\text{Гц}$ низкочастотной части спектра (НЧ: 0,15–0,8 Гц), используемой как маркер симпатической модуляции, и высокочастотной части спектра (ВЧ: 0,8–2,5 Гц), характеризующей вагусную активность. По соотношению НЧ/ВЧ делался вывод о симпато-вагусном балансе в регуляции работы сердца. Для анализа выбирались 5–8 фрагментов записей пульсаций, каждый продолжительностью 40 секунд.

Тест «открытое поле»

Тревожность и локомоторная активность крыс были исследованы с помощью теста «открытое поле». Для проведения теста использовался квадратный открытый манеж из белого пластика с размером стороны 76 см и с высотой бортов 27 см, поделенный на квадраты со стороной 19 см, с круглыми отверстиями диаметром 2 см в вершинах квадратов.

Для наблюдения за поведением крысы в «открытом поле» была использована камера (автомобильный регистратор), размещенная таким образом, чтобы полностью обозревать манеж.

Манеж располагался в виварии на полу. Освещенность в помещении в момент тестирования составляла 487 люкс. Тест проводился с 10:00 до 15:00 часов.

При проведении теста крыса помещалась в центр манежа, и затем в течение 5 минут велось наблюдение за ее поведением. Оценивались следующие показатели: латентный период в секундах (от помещения животного до начала двигательной активности), горизонтальная активность (число пересеченных секторов-квадратов), вертикальная активность (количество вертикальных стоек с отрывом передних лап от пола), количество проходов через центр манежа, количество обследованных отверстий, урикации (число актов), дефекации (количество болюсов), груминг [32]. После тестирования каждого животного манеж обрабатывался слабым раствором перекиси водорода для ликвидации органических меток.

Статистическая обработка данных

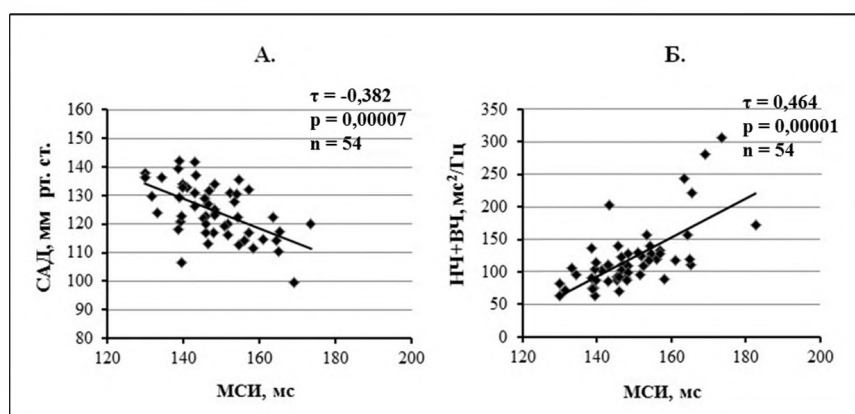
Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 6.0 и Excel 2010.

Нормальность распределения выборок проводилась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения две независимые выборки сравнивались с помощью непарного *t*-теста Стьюдента, результаты представлены в виде «среднее значение $\pm$ стандартное отклонение». При распределении, отличном от нормального, две независимые группы сравнивались с помощью *U*-критерия Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Взаимосвязь между признаками устанавливалась при помощи критерия ранговой корреляции Кендалла. Корреляция считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

У интактных крыс стока Wistar, принадлежащих к одной популяции, уровень САД варьировал от 100 до 142 мм рт. ст.; МСИ изменялся в диапазоне от 130 до 183 мс; НЧ компонент спектра ВСР — от 5 до 81 $\text{мс}^2/\text{Гц}$; ВЧ компонент спектра ВСР — от 57 до 232 $\text{мс}^2/\text{Гц}$; НЧ/ВЧ — от 0,07 до 0,58. У интактных крыс отмечалась значимая обратная корреляция между величиной САД и длиной МСИ

Рисунок 1. Взаимосвязь длины межсистолического интервала с уровнем артериального давления (А) и вариабельностью сердечного ритма (Б) у интактных крыс

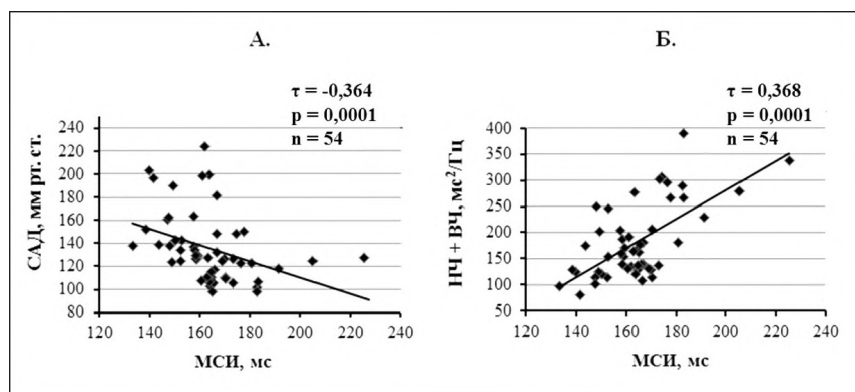
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистолический интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; τ — коэффициент корреляции Кендалла; p — значимость корреляции; n — количество животных в группе.

Таблица 1

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ГЕМОДИНАМИКИ
И КОМПОНЕНТАМИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
У ИНТАКТНЫХ КРЫС И У КРЫС С ИШЕМИЗИРОВАННОЙ ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИЕЙ**

Параметр	Интактные ($n = 54$)		Через 8 недель после клипирования почечной артерии ($n = 54$)	
	САД (мм рт. ст.)	МСИ (мс)	САД (мм рт. ст.)	МСИ (мс)
САД, мм рт. ст.	—	$-0,382^{**}$	—	$0,364^{**}$
МСИ, мс	$-0,382^{**}$	—	$0,364^{**}$	—
НЧ, мс ² /Гц	$-0,019$	$0,281^{**}$	$-0,095$	$0,194^{*}$
ВЧ, мс ² /Гц	$-0,174$	$0,534^{**}$	$-0,272^{**}$	$0,456^{**}$
НЧ + ВЧ, мс ² /Гц	$-0,128$	$0,464^{**}$	$-0,194^{*}$	$0,368^{**}$
НЧ/ВЧ	$0,030$	$0,191$	$0,042$	$-0,069$

Примечание: $*p < 0,05$, $**p < 0,01$ — значимость корреляции; САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистолический интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; n — количество животных в группе. Результаты представлены в виде коэффициента корреляции Кендалла.

Рисунок 2. Взаимосвязь длины межсистолического интервала с уровнем артериального давления (А) и вариабельностью сердечного ритма (Б) у крыс через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистолический интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; τ — коэффициент корреляции Кендалла; p — значимость корреляции; n — количество животных в группе.

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ВЕЛИЧИНЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ИНТАКТНЫХ КРЫС НА ДЛИНУ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МЕЖСИСТОЛЬНОГО ИНТЕРВАЛА, А ТАКЖЕ НА РАЗВИТИЕ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

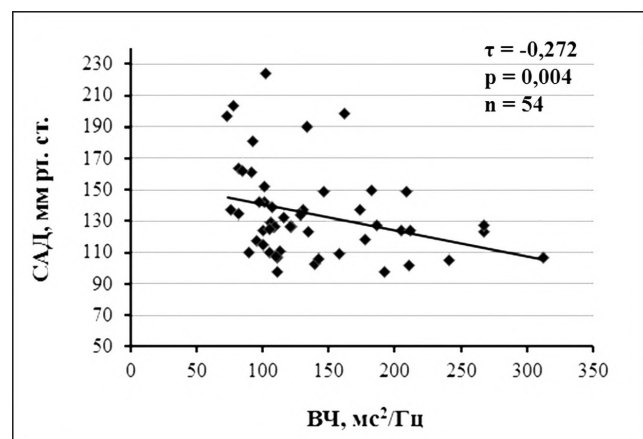
Параметр	Нормальное САД	Нормальное высокое САД	p
	n = 29	n = 25	
САД, мм рт. ст.	118 (114; 123)	133 (130; 137) **	0,0000001
МСИ, мс	151 (146; 158)	143 (139; 152) *	0,018
НЧ, мс ² /Гц	18 (11; 34)	17 (8; 29)	0,757
ВЧ, мс ² /Гц	94 (82; 110)	88 (75; 97)	0,183
НЧ + ВЧ, мс ² /Гц	120 (93; 129)	109 (87; 118)	0,190
НЧ/ВЧ	0,18 (0,14; 0,36)	0,20 (0,11; 0,26)	0,904
Вероятность развития вазоренальной гипертензии, количество крыс, шт.	8	7	—
Уровень подъема САД (мм рт. ст.) через 8 недель после клипирования почечной артерии	186 (163; 199)	152 (146; 179)	0,121

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, p — значимость различий между группами; САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистольный интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра variability сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра variability сердечного ритма; n — количество животных в группе. Результаты представлены в виде «медиана (25-й и 75-й перцентили)».

(табл. 1, рис. 1). САД не коррелировало с компонентами спектра ВСР (табл. 1). При этом длина МСИ положительно коррелировала с НЧ, ВЧ, НЧ + ВЧ компонентами спектра ВСР (табл. 1, рис. 1). У интактных крыс с нормальным высоким САД длина МСИ была существенно короче, а ВЧ компонент спектра ВСР имел тенденцию к угнетению по сравнению с животными с нормальным САД (табл. 2).

У крыс через 8 недель после наложения зажима на левую почечную артерию уровень САД варьировал от 98 до 224 мм рт. ст.; МСИ изменялся в диапазоне от 133 до 225 мс; НЧ компонент спектра ВСР — от 8 до 99 мс²/Гц; ВЧ компонент спектра ВСР — от 74 до 312 мс²/Гц; НЧ/ВЧ — от 0,09 до 0,63. У клипированных животных отмечалась значимая обратная взаимосвязь между уровнем САД и длиной МСИ, а также САД и величиной ВЧ и НЧ + ВЧ компонентов спектра ВСР (табл. 1, рис. 2, рис. 3). Длина МСИ у клипированных крыс прямо коррелировала с ВЧ, НЧ, НЧ + ВЧ компонентами спектра ВСР (табл. 1, рис. 2). У крыс с развившейся вазоренальной гипертензией наблюдалось уменьшение длины МСИ по сравнению с ложнооперированным контролем и клипированными крысами с нормальным уровнем САД; а также уменьшение плотности ВЧ компонента спектра ВСР по сравнению с контрольными животными (табл. 3). У клипированных крыс отмечалось увеличение НЧ/ВЧ компонента ВСР по сравнению с животными из контрольной группы: $p < 0,05$ — для клипированных крыс с нормальным уровнем САД, $p = 0,09$ — для крыс с вазоренальной гипертензией (табл. 3). Кроме того,

Рисунок 3. Взаимосвязь уровня артериального давления с высокочастотным компонентом variability сердечного ритма у крыс через 8 недель после наложения зажима на почечную артерию



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ВЧ — высокочастотный компонент спектра variability сердечного ритма; τ — коэффициент корреляции Кендалла; p — значимость корреляции; n — количество животных в группе.

у клипированных крыс с нормальным уровнем САД плотность НЧ компонента спектра ВСР была больше, чем у контрольных животных (табл. 3).

Корреляционный анализ показал, что исходные величины САД, МСИ и компонентов спектра ВСР не оказывают влияния на величину подъема САД после стенозирования почечной артерии (табл. 4). У крыс с нормальным высоким САД вазоренальная гипертензия развивалась не чаще, и подъем САД после клипирования почечной артерии был не вы-

Таблица 3

**ВЛИЯНИЕ ВЕЛИЧИНЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
НА ДЛИНУ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МЕЖСИСТОЛЬНОГО ИНТЕРВАЛА ЧЕРЕЗ 8 НЕДЕЛЬ
ПОСЛЕ НАЛОЖЕНИЯ ЗАЖИМА НА ПОЧЕЧНУЮ АРТЕРИЮ**

Параметр	Контроль	Клипированные крысы	
		Крысы без гипертензии	Крысы с гипертензией
	n = 8	n = 39	n = 15
САД, мм рт. ст.	132 (127; 134)	124 (110; 129)	163 (150; 197)**##
МСИ, мс	167 (163; 175)	164,8 (159; 172)	153 (148; 155)**##
НЧ, мс ² /Гц	26 (20; 35)	45 (25; 63)*	29 (22; 45)
ВЧ, мс ² /Гц	138 (120; 151)	122 (107; 177)	95 (83; 126)*
НЧ + ВЧ, мс ² /Гц	167 (139; 181)	168 (138; 241)	118 (97; 149)
НЧ/ВЧ	0,19 (0,17; 0,22)	0,28 (0,23; 0,46)*	0,30 (0,20; 0,47)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — значимость различий по сравнению с контрольной группой; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ — значимость различий относительно клипированных крыс без гипертензии; САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистоличный интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; n — количество животных в группе. Результаты представлены в виде «медиана (25-й и 75-й перцентили)».

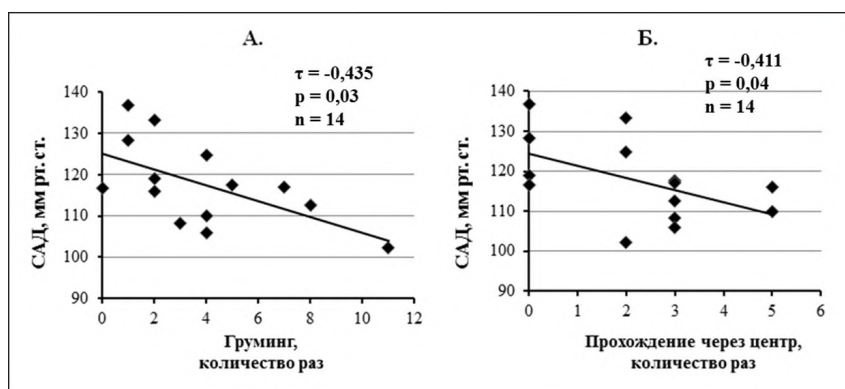
Таблица 4

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ИСХОДНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ ГЕМОДИНАМИКИ И РАЗВИТИЕМ
УНИЛАТЕРАЛЬНОЙ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

	Исходные параметры (n = 54)					
	САД (мм рт. ст.)	МСИ (мс)	НЧ (мс ² /Гц)	ВЧ (мс ² /Гц)	НЧ + ВЧ (мс ² /Гц)	НЧ/ВЧ
САД через 8 недель после клипирования почечной артерии, мм рт. ст.	0,081	0,036	-0,069	-0,027	-0,057	-0,069

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистоличный интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; n — количество животных. Результаты представлены в виде коэффициента корреляции Кендалла.

Рисунок 4. Взаимосвязь уровня артериального давления с количеством актов груминга (А) и эпизодов прохождения через центр манежа (Б) в тесте «открытое поле» у интактных крыс



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; τ — коэффициент корреляции Кендалла; p — значимость корреляции; n — количество животных в группе.

ше, а даже незначительно ниже, чем у животных с нормальным САД (табл. 2).

В тесте «открытое поле» были исследованы 14 интактных нормотензивных крыс, у которых САД варьировало от 102 до 137 мм рт. ст. По ре-

зультатам теста латентный период составлял от 0 до 9 секунд, горизонтальная активность животных изменялась в диапазоне от 3 до 75 пересеченных квадратов, вертикальная активность — от 5 до 42 стоек, количество прохождений через

центр манежа — от 0 до 5 раз, количество эпизодов груминга — от 0 до 11 раз, количество обследованных отверстий — от 0 до 8 штук, количество болюсов при дефекациях — от 0 до 8 штук, количество уринаций — от 0 до 1 раза. Корреляционный анализ выявил обратную взаимосвязь между уровнем САД и эпизодами прохождения через центр манежа, а также эпизодами груминга (табл. 5, рис. 4). Других корреляций между параметрами гемодинамики и маркерами эмоционального состояния обнаружено не было (табл. 5).

Обсуждение

В клинической работе М. De Marco и соавторов (2009) [33] при исследовании влияния исходных показателей гемодинамики на развитие АГ было установлено, что у пациентов, у которых в течение 4 лет развивалась гипертензия, исходный уровень САД был на 1–1,5 мм рт. ст. выше, чем у лиц, у которых гипертензия не развивалась. В ряде работ было показано, что у пациентов с нормальным высоким АД имеют место и другие особенности в функционировании сердечно-сосудистой системы, которые свидетельствуют о повышенном тоне симпатической нервной системы, что может способствовать развитию АГ. При обследовании лиц с нормальным высоким АД были выявлены учащение сердечного ритма [5] и снижение барорефлекторной чувствительности [34], анализ ВСР показал увеличение маркеров симпатической активности и уменьшение ВЧ компонента спектра ВСР [35–37].

В настоящей работе у интактных животных была выявлена обратная корреляция САД с длиной МСИ, а также прямая корреляция МСИ с НЧ, ВЧ, НЧ + ВЧ компонентами спектра ВСР. Наши ис-

следования показали, что у нормотензивных крыс нормальное высокое САД сопровождается тахикардией и тенденцией к угнетению ВЧ компонента спектра ВСР. Кроме того, у интактных нормотензивных крыс мы обнаружили обратную взаимосвязь между величиной САД и эпизодами выхода в центр манежа и количеством актов груминга в тесте «открытое поле». Груминг и выход в центр манежа в тесте «открытое поле» интерпретируют как маркеры понижения тревожности [32]. Следовательно, результаты наших экспериментов свидетельствуют о том, что нормотензивные животные с более высоким уровнем САД характеризовались большей тревожностью. Разная степень тревожности крыс, принадлежащих одной популяции, может объясняться не только конституциональными психофизическими особенностями, но и разным социальным статусом особей в иерархии в клетке содержания [38, 39]. Ярким примером стресс-индуцированной гипертензии являются крысы линии НИСАГ (ISIAN), выведенные из крыс линии Wistar с индивидуальной повышенной реакцией АД на рестрикционный стресс. Крысы линии НИСАГ отличаются от животных линии Wistar более высоким уровнем АД и в покое [38]. Создателями линии НИСАГ было выдвинуто предположение о генетически обусловленном изменении функции нейромедиаторных систем регуляции, с которыми сопряжены основные системы реагирования, как на уровне поведения, так и на уровне поддержания гемодинамических констант. Однако проведенный нами корреляционный анализ показал, что исходные величины САД, МСИ и компонентов спектра ВСР не имеют существенной взаимосвязи с величиной подъема САД после стенозирования почечной ар-

Таблица 5

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ГЕМОДИНАМИКИ, КОМПОНЕНТАМИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПОВЕДЕНИЕМ В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» У ИНТАКТНЫХ КРЫС

Параметр	САД (мм рт. ст.)	МСИ (мс)	НЧ (мс ² /Гц)	ВЧ (мс ² /Гц)	НЧ + ВЧ (мс ² /Гц)	НЧ/ВЧ
n = 14						
Латентный период, сек.	0,001	0,232	0,077	0,232	0,190	-0,013
Горизонтальная активность, квадраты	-0,187	-0,033	-0,209	-0,077	-0,165	-0,221
Вертикальная активность, стойки	-0,258	0,079	-0,056	0,169	0,146	-0,158
Обследование отверстий, шт.	0,024	-0,049	0,171	0,146	0,219	0,221
Прохождение через центр, количество раз	-0,411*	-0,012	0,120	0,112	0,112	0,100
Груминг	-0,435*	0,160	0,210	0,229	0,229	0,150
Дефекации, количество болюсов	-0,092	0,140	0,010	-0,114	-0,023	0,058
Уринации, количество раз	0,015	0,075	0,075	-0,195	0,075	0,060

Примечание: * $p < 0,05$ — значимость корреляции; САД — систолическое артериальное давление; МСИ — межсистолический интервал; НЧ — низкочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; ВЧ — высокочастотный компонент спектра вариабельности сердечного ритма; n — количество животных в группе. Результаты представлены в виде коэффициента корреляции Кендалла.

терии у крыс стока Wistar. При развитии унилатеральной вазоренальной гипертензии подъем САД у крыс с исходным нормальным высоким САД был даже несколько ниже, чем у животных с исходным нормальным САД. Исследования, проведенные на некурящих мужчинах, не имеющих хронических заболеваний, показали, что у субъектов с нормальным высоким АД концентрация ангиотензинпревращающего фермента II, участвующего в конвертации вазоконстриктора ангиотензина II в вазодилататор ангиотензин (1–7), в 2 раза больше, чем у субъектов с нормальным уровнем АД [40].

Установлено, что АД у людей сопровождается уменьшением спектра ВСР (как низко-, так и высокочастотного компонентов) и смещением симпатовагусного баланса в сторону усиления активности симпатической нервной системы [24]. Также уменьшение ВСР было обнаружено в экспериментах на спонтанно-гипертензивных крысах линии SHR [25] и на модели вазоренальной гипертензии (1 почка, 1 зажим) [26]. В опытах на крысах с использованием модели «2 почки, 1 зажим» при развитии вазоренальной гипертензии наблюдалось учащение сердечного ритма, угнетение барорецепторного рефлекса, уменьшение НЧ и ВЧ компонентов спектра ВСР [27, 41]. Также в экспериментах на крысах была установлена прямая корреляция между угнетением барорецепторного рефлекса и величиной подъема АД при стенозировании почечной артерии [2]. Известно, что угнетение барорецепторного рефлекса при унилатеральной вазоренальной гипертензии связано с действием ангиотензина II на ядро солитарного тракта, где локализованы вторичные афферентные нейроны барорецепторной рефлекторной дуги [28, 29]. Кроме того, у крыс с ишемизированной почечной артерией была обнаружена взаимосвязь между уменьшением ВСР и увеличением диаметра кардиомиоцитов, происходящим под действием высокого АД [41], что, вероятно, связано с влиянием ремоделирования миокарда на угнетение барорецепторного рефлекса. В настоящем исследовании при развитии унилатеральной вазоренальной гипертензии наблюдалось ослабление парасимпатических влияний на работу сердца, о чем свидетельствовали уменьшение длины МСИ и ВЧ компонента спектра ВСР у животных с развившейся гипертензией, а также увеличение НЧ/ВЧ компонента ВСР у всех клипированных крыс.

Можно предположить, что угнетение активности парасимпатической нервной системы при развитии АД вызовет изменения в поведении животных. Действительно, данные многих исследований свидетельствуют об увеличении локомоторной активности животных с врожденными и моделированными

ми формами гипертензии [22, 23]. Однако в ранее проведенных экспериментах через 8 недель после стенозирования почечной артерии в тесте «открытое поле» мы не наблюдали изменений в поведении крыс с вазоренальной гипертензией «2 почки, 1 зажим» по сравнению с контролем и с клипированными животными с нормальным уровнем САД [41].

В настоящей работе корреляционный анализ выявил и у интактных крыс, и у животных с ишемией почечной артерии обратную взаимосвязь длины МСИ с САД и прямую корреляцию МСИ с ВЧ, НЧ, НЧ + ВЧ компонентами спектра ВСР. Это согласуется с результатами исследований О. Monfredi и соавторов, проведенных на людях и грызунах. Авторы пришли к выводу, что с увеличением длины МСИ увеличивается ВСР, а с уменьшением длины МСИ ВСР уменьшается [42]. Кроме того, некоторые исследователи считают, что активность блуждающего нерва отражают как НЧ, так и ВЧ компоненты спектра ВСР [9, 43]. В опытах на крысах было показано, что двусторонняя денервация основных барорецепторных зон вызывает уменьшение всех компонентов спектра вариабельности сердечного ритма — НЧ, ВЧ, НЧ/ВЧ [9, 10, 43]. Также введение атропина уменьшает как НЧ, так и ВЧ компоненты ВСР [44]. Следовательно, вероятно, неправильно связывать НЧ компонент спектра ВСР только с активностью симпатической нервной системы.

В итоге и у интактных животных с нормальным высоким АД, и у животных с вазоренальной гипертензией могут наблюдаться тахикардия и угнетение ВЧ компонента спектра ВСР. Если у животных с вазоренальной гипертензией эти симптомы являются следствием патологического процесса, то у нормотензивных интактных крыс они вызваны индивидуальной повышенной тревожностью, которая не оказывает влияния на развитие вазоренальной гипертензии при стенозировании почечной артерии.

Выводы

1. Нормальное высокое АД, наблюдавшееся у части нормотензивных интактных крыс, сопровождалось повышением тревожности, о чем свидетельствовало уменьшение количества выходов в центр манежа и эпизодов груминга в тесте «открытое поле».

2. На развитие унилатеральной вазоренальной гипертензии у нормотензивных крыс стока Wistar не оказывают влияние исходные значения САД, МСИ и компонентов спектра ВСР.

3. При развитии унилатеральной вазоренальной гипертензии наблюдалось ослабление парасимпатических влияний на работу сердца, о чем свидетельствовали уменьшение длины МСИ и ВЧ компонента

спектра ВСР у животных с развившейся гипертензией, а также увеличение НЧ/ВЧ компонента ВСР у клипированных крыс.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation*. 2005;112(9):1362–1374.
- Tyrlin VA, Galagudza MM, Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS, Shcherbin YI. Arterial baroreceptor reflex counteracts long-term blood pressure increase in the rat model of Renovascular Hypertension. *PLoS One*. 2013;8(6):e64788.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1685–1697.
- Жарский С. Л. Предгипертензия: современный взгляд на старую проблему. Дальневосточный медицинский журнал. 2008;4:106–109. [Zharskiy SL. Prehypertension: a modern look at the old problem. *Far Eastern Medical Journal*. 2008;4:106–109. In Russian].
- Евсеева М. Е., Миценко Е. А., Ростовцева М. В., Галькова И. Ю., Чудновский Е. В., Русиди А. В. и др. Суточный профиль артериального давления у лиц молодого возраста с признаками предгипертензии. Артериальная гипертензия. 2013;19(3):663–669. [Evseyeva ME, Mishchenko EA, Rostovtseva MV, Galkova IY, Chudnovsky EV, Rusidi AV et al. Circadian blood pressure profile in young subjects with pre-hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(3):663–669. In Russian].
- Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Участие артериального барорецепторного рефлекса в долговременной регуляции артериального давления. Артериальная гипертензия. 2009;15(6):679–682. [Tsyrilin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Baroreceptor reflex role in blood pressure long-term regulation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2009;15(6):679–682. In Russian].
- Weinstock M, Gorodetsky E, Kalman R. Renal denervation prevents sodium retention and hypertension in salt-sensitive rabbits with genetic baroreflex impairment. *Clin Sci*. 1996;90(4):287–93.
- Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205–17.
- Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, Omboni S, Ferrari AU, Ramirez AJ et al. Role of sinoaortic afferents in modulating BP and pulse-interval spectral characteristics in unanesthetized cats. *Am J Physiol*. 1991;261(2):1811–1818.
- Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г. Возможные механизмы длительного повышения артериального давления при пережатии почечной артерии у крыс линии Wistar. Российский физиол. журн. 2017;103(4):447–459. [Kuzmenko NV, Tsyrilin VA, Pliss MG. Possible mechanisms prolonged elevation of blood pressure in the clamping of the renal artery in rats of Wistar line. *Russian Journal of Physiology*. 2017;103(4):447–459. In Russian].
- Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation*. 2002;106(21):2673–9.
- Rossi S, Fortunati I, Carnevali L, Baruffi S, Mastorci F, Trombini M et al. The effect of aging on the specialized conducting system: a telemetry ECG study in rats over a 6 month period. *PLoS One*. 2014;9(11):e112697.
- Abhishekh HA, Nisarga P, Kisan R, Meghana A, Chandran S, Trichur R et al. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J Clin Monit Comput*. 2013;27(3):259–64.
- Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А. Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):128–143. [Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Pathogenic mechanisms of arterial hypertension in patients with chronic psychoemotional stress. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(2):128–143. In Russian].
- Tabrizi JS, Sadeghi-Bazargani H, Farahbakhsh M, Nikniaz L, Nikniaz Z. Prevalence and associated factors of prehypertension and hypertension in Iranian Population: The Lifestyle Promotion Project (LPP). *PLoS One*. 2016;11(10):e0165264.
- Ogedegbe G. Causal mechanisms of masked hypertension: socio-psychological aspects. *Blood Press Monit*. 2010;15(2):90–2.
- Šarenac O, Lozić M, Drakulić S, Bajić D, Paton JF, Murphy D et al. Autonomic mechanisms underpinning the stress response in borderline hypertensive rats. *Exp Physiol*. 2011;96(6):574–89.
- Курьянова Е. В. Влияние α -токоферола на регуляцию сердечного ритма нелинейных крыс в условиях острого стресса. Известия Самарского научного центра РАН. 2010;1(8):2068–2072. [Kuriyanova EV. Influence of α -tocoferol on the cardiac rhythm regulation of nonlinear rats in conditions of acute stress. *Izvestia RAS SamSC = News of the Samara Research Centre RAS*. 2010;1(8):2068–2072. In Russian].
- Цырлин В. А., Плисс М. Г. Обеспечение гипертензии при аверсивных эмоциональных воздействиях как одна из функций барорецепторного рефлекса. Бюлл. эксперим. биол. мед. 1985;101(5):56–59. [Tsyrilin VA, Pliss MG. Mechanisms underlying hypertensive reactions under emotional stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1986;101(5):548–50. In Russian].
- Padilla E, Shumake J, Barrett DW, Holmes G, Sheridan EC, Gonzalez-Lima F. Novelty-evoked activity in open field predicts susceptibility to helpless behavior. *Physiol Behav*. 2010;101(5):746–54.
- Курьянова Е. В., Теплый Д. Л., Жукова Ю. Д., Жуковина Н. В. Вариабельность сердечного ритма у нелинейных крыс с различной ориентировочно-исследовательской активностью в «открытом поле». Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015;160(8):141–145. [Kur'yanova EV, Teply DL, Zhukova YD, Zhukovina NV. Heart rate variability in nonlinear rats with different orientation and exploratory activity in the open field. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;160(2):183–6. doi:10.1007/s10517-015-3122-3. In Russian].
- Castanon N, Hendley ED, Fan XM, Mormède P. Psychoneuroendocrine profile associated with hypertension or hyperactivity in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1993;265(6 Pt 2):R1304–10.
- van den Buuse M, de Jong W. Open-field behavior of one-clip, two-kidney hypertensive rats: the influence of pre-handling. *Behav Neural Biol*. 1988;49(1):125–30.
- Kosch M, Hausberg M, Barenbrock M, Kisters K, Rahn KH. Studies on cardiac sympathovagal balance and large artery distensibility in patients with untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1999;13(5):315–9.
- Friberg P, Karlsson B, Nordlander M. Autonomic control of the diurnal variation in arterial blood pressure and heart rate in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *J Hypertens*. 1989;7(10):799–807.

26. Souza HC, Martins-Pinge MC, Dias da Silva VJ, Borghi-Silva A, Gastaldi AC, Blanco JH et al. Heart rate and arterial pressure variability in the experimental renovascular hypertension model in rats. *Auton Neurosci*. 2008;139(1–2):38–45.
27. Oliveira-Sales EB, Toward MA, Campos RR, Paton JF. Revealing the role of the autonomic nervous system in the development and maintenance of Goldblatt hypertension in rats. *Auton Neurosci*. 2014;183:23–9.
28. Polson JW, Dampney RA, Boscan P, Pickering AE, Paton JF. Differential baroreflex control of sympathetic drive by angiotensin II in the nucleus tractus solitarii. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(5):1954–1960.
29. Yao F, Sumners C, O'Rourke ST, Sun C. Angiotensin II increases GABAB receptor expression in nucleus tractus solitarii of rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(6):2712–2720.
30. Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK. Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. *J Clin Invest*. 1987;80(2):443–457.
31. American Heart Association. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065.
32. Пермяков А. А., Елисеева Е. В., Юдицкий А. Д., Исакова Л. С. Поведенческие реакции у экспериментальных животных с различной прогностической устойчивостью к стрессу в тесте «открытое поле». Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле». 2013;3:83–90. [Permyakov AA, Eliseeva EV, Yuditsky AD, Isakova LS. Behavioral reactions response in experimental animals with different prognostic stress resistance in the “open field test”. *Vestnik Udmurtskogo Universiteta = Bulletin of Udmurt University (Series Biology. Earth Sciences)*. 2013;3:83–90. In Russian].
33. De Marco M, de Simone G, Roman MJ. Cardiovascular and metabolic predictors of progression of prehypertension into hypertension: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2009;54(5):974–980.
34. Pal GK, Chandrasekaran A, Pal P, Nivedita N, Indumathy J, Sirisha A. Prehypertension status, cardiometabolic risks, and decreased baroreflex sensitivity are linked to sympathovagal imbalance in salt-preferring individuals. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(8):609–15.
35. Doğru MT, Simşek V, Sahin O, Ozer N. Differences in autonomic activity in individuals with optimal, normal, and high-normal blood pressure levels. *Türk Kardiyol Dem Ars*. 2010;38(3):182–8.
36. Thiagarajan R, Pal P, Pal GK, Subramanian SK, Bobby Z, Das AK et al. Cardiovascular modulation, oxidative stress, and cardiovascular risk factors in prehypertensive subjects: cross-sectional study. *Am J Hypertens*. 2013;26(7):850–7.
37. Pal GK, Adithan C, Amudharaj D, Dutta TK, Pal P, Nandan PG et al. Assessment of sympathovagal imbalance by spectral analysis of heart rate variability in prehypertensive and hypertensive patients in Indian population. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(7):478–83.
38. Антонов Е. В., Александрович Ю. В., Серяпина А. А., Климов Л. О., Маркель А. Л. Стресс и артериальная гипертония: крысы линии НИСАГ (ISIAH). Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(4):455–459. [Antonov YV, Alexandrovich YV, Seryapina AA, Klimov LO, Markel AL. Stress and arterial hypertension: ISIAH rat strain. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2015;19(4):455–459. In Russian].
39. Belova TI, Kvetnanski R, Kotov AV, Ivanov EI, Dobrakovova M, Oprshalova Z et al. Immobilization stress-induced changes in catecholamine levels in the individual cerebral nuclei in rats of different zoosocial ranks. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1990;109(4):323–4.
40. Keidar S, Strizevsky A, Raz A, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 activity is increased in monocyte-derived macrophages from prehypertensive subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):597–601.
41. Кузьменко Н. В., Князева А. А., Головкин А. С., Крутиков А. Н., Мишанин А. И., Павлов Г. С. и др. К анализу возможных механизмов развития унилатеральной вазоренальной гипертензии. Рос. физиол. журн. 2017;103(12):1377–1394. [Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Golovkin AS, Krutikov AN, Mishanin AI, Pavlov GS et al. To the analysis of a possible mechanisms of unilateral vasorenal hypertension development. *Russian Journal of Physiology*. 2017;103(12):1377–1394. In Russian].
42. Monfredi O, Lyashkov AE, Johnsen AB, Inada S, Schneider H, Wang R et al. Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension*. 2014;64(6):1334–1343.
43. Rodrigues FL, de Oliveira M, Salgado HC, Fazan R Jr. Effect of baroreceptor denervation on the autonomic control of arterial pressure in conscious mice. *Exp Physiol*. 2011;96(9):853–62.
44. Ohnuki K, Moritani T, Ishihara K, Fushiki T. Capsaicin increases modulation of sympathetic nerve activity in rats: measurement using power spectral analysis of heart rate fluctuations. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2001;65(3):638–43.

Информация об авторе

Кузьменко Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Nataliya V. Kuzmenko, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher, Laboratory of Biophysics of Blood Circulation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department for Pharmacology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Mikhail G. Pliss, MD, PhD, Head, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, Head, Laboratory of Biophysics of Blood Circulation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.