Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
(ИЦиГ СО РАН)

На правах рукописи

Серяпина Алиса Алексеевна

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС ЛИНИИ НИСАГ

03.03.01. – физиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
д.б.н., проф. А.Л. Маркель

Новосибирск
2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ **4**

ВВЕДЕНИЕ **5**

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ **11**

1.1. Этиология и основные механизмы патогенеза артериальной гипертензии **11**

1.2. Механизмы регуляции артериального давления **16**

1.2.1. Симпатоадреналовая система 16

1.2.2. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система 18

1.3. Изучение метаболизма головного мозга методом магнитно-резонансной спектроскопии **19**

1.3.1. Характеристика основных метаболитов мозга, определяемых методом магнитно-резонансной спектроскопии 19

1.3.2. Исследования изменений в метаболизме головного мозга при артериальной гипертензии 30

1.4. Экспериментальное моделирование артериальной гипертензии **31**

1.4.1. Классификация основных моделей артериальной гипертензии 31

1.4.2. Характеристика крыс линии НИСАГ 33

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ **37**

2.1. Экспериментальные животные **37**

2.2. Методики исследования **38**

2.2.1. Измерение артериального давления 38

2.2.2. Магнитно-резонансная ангиография 39

2.2.3. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия 40

2.3. Статистическая обработка данных **43**

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ **44**

3.1. Общая характеристика экспериментальных животных **44**

3.2. Гемодинамические характеристики крыс линий НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев **46**

3.2.1. Объёмная скорость кровотока (ОСК) 46

3.2.2. Периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) 49

3.3. Метаболические изменения в префронтальной коре головного мозга и гипоталамусе крыс линий НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев **51**

3.3.1. Метаболические изменения в префронтальной коре головного мозга крыс линий НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев 51

3.3.2. Метаболические изменения в гипоталамусе крыс линий НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев 52

3.4. Изучение корреляций между гемодинамическими параметрами и нейрохимическими характеристиками мозга **54**

3.5. Анализ распределения метаболитов в префронтальной коре головного мозга и гипоталамусе крыс линий НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев **59**

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ **64**

ВЫВОДЫ **72**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ **74**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НИСАГ (ISIAH) – наследственная индуцированная стрессом артериальная гипертензия (Inherited Stress-Induced Arterial Hypertension)

WAG – Wistar Albino Glaxo

SPF – Specific Pathogen Free

GLP – Good Laboratory Practice

GMP – Good Manufacturing Practice

МРТ (MRI) – магнитно-резонансная томография (Magnetic Resonance Imaging)

^{1}H-МРС (MRS) – протонная магнитно-резонансная спектроскопия (Magnetic Resonance Spectroscopy)

МРА (MRA) – магнитно-резонансная ангиография (Magnetic Resonance Angiography)

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

ОСК – объёмная скорость кровотока

ПСС – периферическое сосудистое сопротивление

МОК – минутный объём кровообращения

МОС – минутный объём сердца

ОЦП – объём циркулирующей плазмы

ЦНС – центральная нервная система

САС – симпатоадреналовая система

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

КТРФ – кортикотропин-рилизинг фактор

АКТГ – адренокортикотропный гормон

РВЯ – ростральное вентролатеральное ядро

NTS – ядро одиночного пути (Nucleus tractus solitarius)

АТФ – аденозинтрифосфат

АМФ – аденозинмонофосфат

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия (АГ) является хроническим полигенным заболеванием, приводящим в конечном итоге к нарушениям функций сердечно-сосудистой системы и почек (Fudim, Vemulapalli, 2016). Этиология и ранний патогенез первичной АГ до сих пор вызывают много вопросов, несмотря на то, что основные механизмы регуляции артериального давления достаточно хорошо известны (Cowley, 1992; Jeunemaitre et al., 1992; Lifton et al., 2001). Одним из ключевых факторов развития первичной АГ признан психоэмоциональный стресс (Hudzinsky et al., 1988; Steptoe, 2008). Как известно, стресс приводит к активации симпатической нервной системы и эндокринного аппарата гипофизарно-адренокортикальной системы. Артериальная гипертензия сопровождается увеличением содержания норадреналина и адреналина в крови (Grassi, 2009), а симпатическая денервация почки иногда используется для лечения пациентов с резистентной, не поддающейся терапевтическому лечению формы АГ (Esler et al., 2010).

Моделирование психоэмоционального стресса на лабораторных животных с целью получить стойкую артериальную гипертонию в экспериментальных условиях происходило с переменным успехом. Например, Дж. Генри с соавторами удалось создать условия, в которых социальный стресс у крыс приводил к стойкому повышению АД (Henry et al., 1975). С другой стороны, анализ ряда публикаций, в которых применялись различные виды стрессорных воздействий у крыс, показал, что продолжительное повышение АД в ответ на стресс было достигнуто лишь в 21 эксперименте из 37 (Nalivaiko, 2011). Таким образом, возникло представление о необходимости сочетания стресса с наличием генетической предрасположенности к развитию гипертензии для формирования стойкой артериальной гипертензии у экспериментальных животных. Это же положение, очевидно, действительно для гипертонической болезни человека.

В лаборатории эволюционной генетики Института цитологии и генетики СО РАН была разработана модель стресс-индуцированной артериальной гипертензии – линия крыс НИСАГ (ISIAH), полученная путем селекции на повышение АД в ответ на мягкий эмоциональный стресс (Markel, 1992). Аббревиатура НИСАГ расшифровывается как "наследственная индуцированная стрессом артериальная гипертензия", ISIAH, соответственно – "inherited stress-induced arterial hypertension".

Помимо наличия повышенной реакции АД на стресс у крыс НИСАГ в процессе селекции произошло повышение базального АД, измеренного у наркотизированных крыс, когда действие стресса на уровень АД практически исключалось. Это говорит о том, что повышенная чувствительность к стрессу способна стать причиной не только острого повышения уровня АД во время действия стрессовой стимуляции, но и развития стойкого гипертензивного состояния в последующем. Дальнейшие исследования показали, что наряду с повышенным АД у крыс НИСАГ имеется множество других признаков, отличающих их от нормотензивных крыс линии WAG (Wistar Albino Glaxo), которая имеет общее происхождение с крысами НИСАГ – обе получены благодаря селекции из аутбредной популяции крыс Вистар. Показано, что эти отличия крыс НИСАГ являются характерными для гипертонической болезни и включают в себя изменения массы сердца и почек, функции эндокринных систем, в частности, симпатоадреналовой и гипофизарно-адренокортикальной (Redina et al., 2006; Markel et al., 2007; Antonov et al., 2016), а также изменения картины ЭКГ, гипертрофию левого желудочка и стенок малых артерий, гистологические изменения в тканях почек и надпочечников (Markel et al., 1999; Шмерлинг и др., 2001; Yakobson et al., 2007).

Экспериментальное изучение гемодинамических параметров при артериальной гипертонии является важным компонентом исследования механизмов формирования и поддержания гипертензивных состояний и вызываемых ими осложнений. Повышение АД является основным

проявлением эссенциальной (первичной) гипертонии. Каковы бы ни были первичные механизмы возникновения АГ (повышенная стресс-чувствительность регуляторных нервных центров, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушение водно-солевого баланса в организме), в конечном счёте повышение АД определяется величиной сердечного выброса и сосудистым сопротивлением, изменения которых и составляют гемодинамическую основу повышения АД. Соотношение между этими параметрами может быть различным в зависимости от стадии развития АГ, возраста пациентов и прочих факторов (Мартынов, 1981).

Отсюда можно заключить, что гемодинамические характеристики при АГ, в частности, параметры периферического и органного кровотока, могут быть индикатором развития и особенностей патогенеза заболевания, что имеет существенное значение при выборе наиболее рациональных и эффективных способов терапии.

Также представляет интерес изучение нейрохимических характеристик головного мозга в процессе развития АГ, поскольку при стойком повышении АД происходят определённые изменения в функционировании мозговых центров регуляции уровня АД. Эти изменения могут быть как результатом развития гипертензивного состояния, так и создавать, в свою очередь, определённую этиологическую базу для него, особенно при стресс-зависимой гипертонии.

Цель данного исследования – выявление взаимосвязей метаболических характеристик головного мозга с показателями гемодинамики в процессе онтогенетического становления артериальной гипертонии у крыс линии НИСАГ (ISIAH) для выяснения роли центральных нервных и периферических гемодинамических механизмов регуляции АД при наследственной стресс-чувствительной артериальной гипертензии.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1) исследование параметров гемодинамики – АД и кровотока по магистральным артериям у крыс линий НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 мес.;

2) исследование относительного содержания отдельных метаболитов в области префронтальной коры и в гипоталамусе крыс НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 мес.;

3) анализ возрастных и линейных особенностей гемодинамических показателей и метаболических характеристик головного мозга у крыс линий НИСАГ и WAG.

Научная новизна работы. В данной работе впервые были применены методы магнитно-резонансной томографии (МРТ) для изучения развития артериальной гипертензии (АГ) у крыс. В эксперименте были изучены одни и те же животные в возрасте сначала 1 мес., затем – 3 мес., что позволило получить данные об изменениях изучаемых параметров, сопровождающих развитие АГ, в онтогенезе крыс НИСАГ. Применение МРТ позволило визуализировать основные отделы мозга крыс и магистральные сосуды.

Впервые магнитно-резонансная ангиография для оценки гемодинамики и протонная магнитно-резонансная спектроскопия для оценки уровня метаболитов в коре головного мозга и гипоталамусе использовались параллельно и в динамике на крысах гипертензивной линии НИСАГ и нормотензивной линии WAG. Последние использованы в качестве контроля.

Впервые были получены данные о наличии корреляционных связей между метаболическими показателями гипоталамуса и гемодинамическими параметрами, сопровождающими развитие АГ: систолическое и диастолическое АД положительно коррелировали с содержанием холина в гипоталамусе, а скорость кровотока в почечных артериях положительно коррелировала с содержанием в гипоталамусе возбудительного медиатора – глутамата, и отрицательно – с тормозным медиатором ГАМК.

Теоретическая и научно-практическая ценность работы. Результаты исследования дополняют картину развития АГ у крыс линии

НИСАГ. Методы магнитно-резонансной ангиографии и спектроскопии показали высокую информативность; учитывая неинвазивность данных методов и отсутствие необходимости во введении контрастных веществ, а также возможность проведения динамических исследований, можно ожидать их широкое распространение в экспериментальной и клинической практике.

Положения, выносимые на защиту

1) У крыс линии НИСАГ относительная объемная скорость кровотока в бассейне почечных артерий, нормализованная по массе тела, увеличивается с возрастом. У нормотензивных крыс линии WAG кровоток в бассейне почечных артерий с возрастом не меняется, однако происходит снижение относительных величин кровотока в сонных артериях; у крыс НИСАГ не наблюдается возрастного снижения кровотока в сонных артериях. Такие изменения гемодинамики у крыс НИСАГ могут быть обусловлены необходимостью поддерживать физиологические параметры функции почки и структур головного мозга (в частности, гипоталамуса) в условиях развития артериальной гипертензии.

2) В гипоталамусе крыс линии НИСАГ по мере взросления и повышения АД наблюдалось изменение баланса возбуждающих и тормозных нейромедиаторов в пользу возбуждающих, тогда как у нормотензивных крыс линии WAG соотношение возбуждающих и тормозных медиаторов в гипоталамусе оставалось постоянным.

3) Показано наличие взаимосвязей между гемодинамическими параметрами и показателями метаболизма отделах головного мозга, главным образом – в гипоталамусе. Поскольку гипоталамус является одним из основных мозговых центров нейроэндокринной регуляции АД, предполагается, что перестройка гемодинамических параметров, происходящая в процессе развития АГ у крыс линии НИСАГ, обусловлена, в частности, изменениями в содержании нейрометаболитов в гипоталамусе.

Апробация работы. Материалы диссертации обсуждались на XII Международной конференции студентов и молодых ученых (Томск, 2015),

VIII Всероссийском с международным участием конгрессе молодых учёных-биологов «Симбиоз – Россия 2015» (Новосибирск, 2015), Российской конференции с международным участием «Экспери-ментальная и компьютерная биомедицина» (Екатеринбург, 2016), XI Международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в фи-зиологии и медицине» (Санкт-Петербург, 2016), Международной конференции «Беляевские чтения» (Новосибирск, 2017).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 8 работ, включая 4 статьи.

Структура диссертации. Диссертация содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы, список цитируемой литературы. Работа изложена на 95 страницах, содержит 19 рисунков, 10 таблиц, список цитируемой литературы включает 178 ссылок.

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.б.н. Маркелю А.Л. за чуткое и терпеливое руководство, а также сотруднику ИЦиГ СО РАН Шевелёву О.Б. за помощь в получении первичных данных. Кроме того, автор признателен сотрудникам Института за помощь и поддержку: к.б.н. Рединой О.Е., к.б.н. Акулову А.Е., д.б.н. Мошкину М.П.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология и основные механизмы артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ), по определению Комитета экспертов ВОЗ — это постоянно повышенное систолическое и/или диастолическое артериальное давление. По этиологии АГ разделяют на два типа: собственно гипертоническая болезнь, или эссенциальная гипертензия, также применяется термин «первичная гипертензия» (около 95% случаев). При этом повышение артериального давления неизвестной этиологии – основной, иногда даже единственный симптом заболевания. Другой тип – это вторичная или симптоматическая гипертензия (примерно 5% случаев), когда АД повышено вследствие развития различных патологий – поражения паренхимы почек, опухолей надпочечников, поражения аорты, почечных артерий и многих других (Свищенко и др., 2008).

Основными гемодинамическими факторами, определяющими уровень АД, являются минутный объём крови (МОК) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) (Швец и др., 2005).

Минутный объём зависит от систолического объёма крови и частоты сердечных сокращений, общее периферическое сопротивление сосудов в основном зависит от тонуса артериол. При увеличении работы сердца (бег, волнение) МОК возрастает иногда в несколько раз, но в то же время общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) значительно снижается, и среднее гемодинамическое давление может заметно не изменяться. При развитии АГ, однако, происходят характерные гемодинамические сдвиги (Терегулов, 2012):

1) На начальных стадиях увеличивается МОК или сердечный выброс, а ОПСС остается на прежнем уровне; происходит увеличение АД. Такой тип изменения гемодинамики носит название гиперкинетического.

2) В последующем все большее значение приобретает повышение ОПСС, а сердечный выброс остается нормальным – это эукинетический тип гемодинамики.

3) В дальнейшем происходит резкое увеличение ОПСС на фоне уменьшённого сердечного выброса. Этот тип называется гипокинетическим.

Изучение причин артериальной гипертензии выявило многофакторность этого заболевания, что требует системного подхода к исследованию этой проблемы, учитывающего нервный (нервная регуляция тонуса кровеносных сосудов), гормональный (гуморальная регуляция тонуса кровеносных сосудов с помощью ренин-ангиотензиновой системы, влияние вазопрессина, катехоламинов и других гормональных факторов, системных и тканевых), гидростатический и гидродинамический аспекты (изменение объёма и жёсткости кровеносных сосудов за счет изменения их эластичности, масса циркулирующей крови и ее вязкость), а также дистрофические процессы в автономной нервной системе и почках (Свищенко и др., 2008).

Классические концепции этиологии и патогенеза первичной (эссенциальной) артериальной гипертензии включают нейрогенную теорию Г.Ф. Ланга, объёмную теорию Б. Фолкова и объёмно-солевую теорию А. Гайтона.

Нейрогенная теория Г.Ф. Ланга (Ланг, 1975) описывает гипертоническую болезнь как классическую «болезнь регуляции», развитие которой связано с длительным травмирующим психическим воздействием и перенапряжением высшей нервной деятельности. Это приводит к дисфункции регуляторов АД в коре больших полушарий и гипоталамических центрах, увеличению симпатической вазоконстрикторной импульсации по эфферентным нервным волокнам и, как следствие, к повышению сосудистого тонуса. Обязательным условием реализации воздействия этих факторов среды, по мнению Г.Ф. Ланга, является наличие так называемых «конституциональных особенностей», то есть, иными словами,

наследственной предрасположенности. Таким образом, развитие гипертонической болезни, по Г.Ф. Лангу, определяется и влиянием среды, и генетическими факторами.

Нейрогенная теория Ланга была принята и другими исследователями (Косицкий, 1966; Леви, 1970; Чазов, 1975), однако затем на некоторое время внимание сместилось на изучение т.н. «симптоматической гипертензии», ввиду открытия ренина и активного исследования особенностей регуляции АД с помощью ренин-ангиотензиновой системы (Черкасов и др., 2015).

Объёмно-солевая теория А. Гайтона (Guyton et al., 1974) определяет в качестве ведущего фактора повышения АД первичное нарушение функции почек. Согласно этой теории, основной причиной развития эссенциальной артериальной гипертензии является ухудшение выделительной функции почек, которое приводит к задержке в организме Na^+ и воды, и, следовательно, к увеличению объёма циркулирующей плазмы (ОЦП) и минутного объёма сердца (МОС) (Рис. 1.1.).

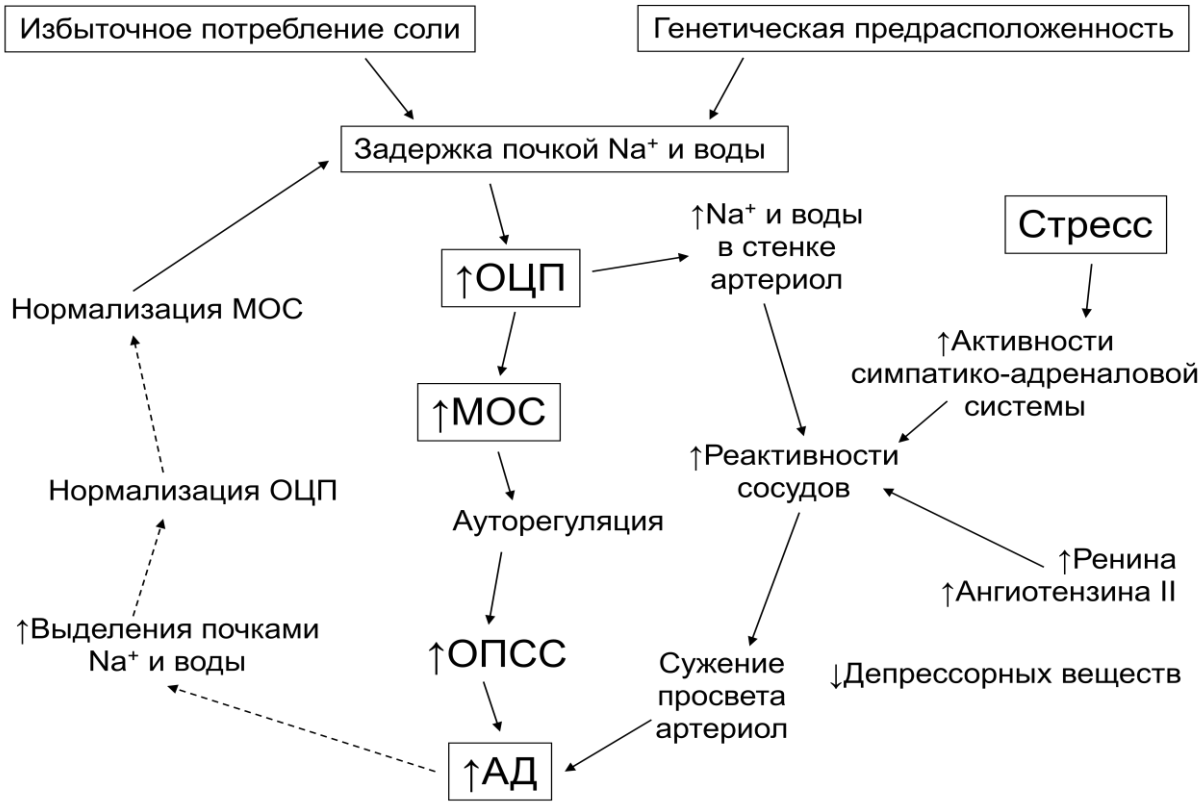


Рис. 1.1. Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии: концепция первичного нарушения выделительной функции почек.

При этом повышение АД необходимо для обеспечения адекватного натрийуреза и диуреза, то есть вначале играет компенсаторную роль. Нормализация объема внеклеточной жидкости происходит за счёт сдвига так называемой «установочной точки» – значения АД, при котором экскреция натрия поддерживается на физиологическом уровне (Рис. 1.2, Рис. 1.3).

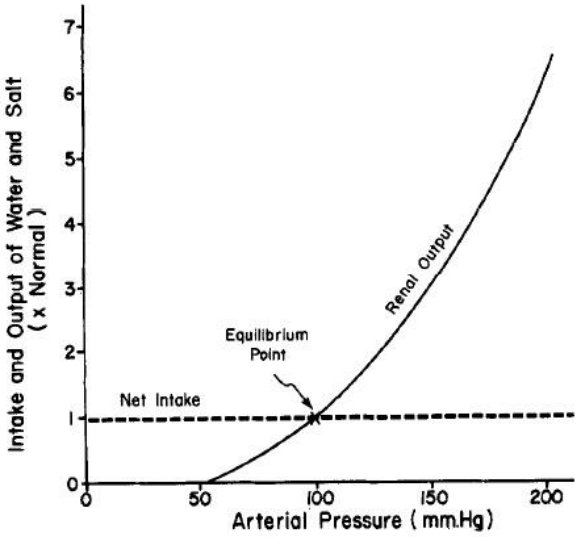


Рис. 1.2. Зависимость экскреции почками натрия и воды (Renal Output of Water and Salt) от уровня АД (Arterial Pressure). Net Intake – нормальный уровень реабсорбции натрия и воды. Установочная точка (Equilibrium Point) – уровень АД, при котором происходит экскреция (Guyton et al., 1972).

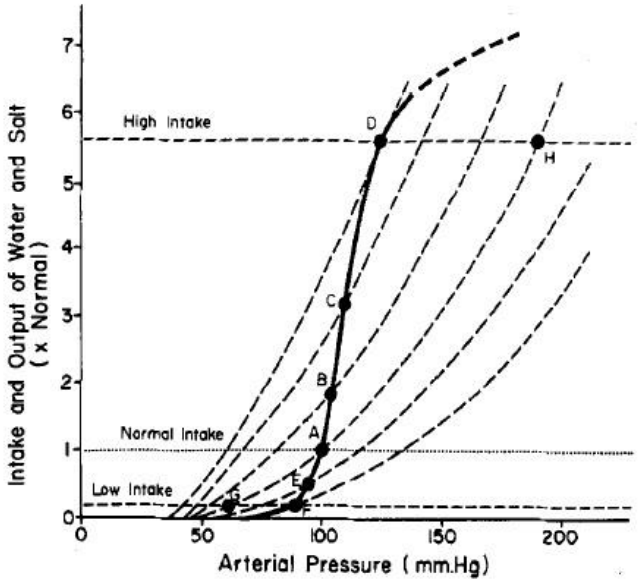


Рис. 1.3. Смещение кривой, отражающей процесс реабсорбции и экскреции почками натрия и воды (Intake and Output of Water and Salt) от уровня АД (Arterial Pressure). High

Intake – повышенный, Low Intake – пониженный, Net Intake – нормальный уровень реабсорбции натрия и воды (Guyton et al., 1972).

Усиленная экскреция натрия и воды приводит к увеличению объёма циркулирующей плазмы (ОЦП). В ответ на повышение ОЦП происходит сужение просвета артериол, результатом которого является нормализация МОС за счёт повышения ОПСС, что, в свою очередь, приводит к повышению АД (Рис. 1.1). Констрикторная реакция приобретает устойчивый характер из-за повышения реактивности сосудов вследствие отёка и аккумуляции Na^+ в их стенке.

Объёмная теория Б. Фолкова (Folkow, 1987) подчёркивает роль симпатической части вегетативной нервной системы. Согласно этой концепции, в основе развития эссенциальной артериальной гипертензии лежит гиперактивация симпатоадреналовой системы, что приводит к гиперфункции сердца с увеличением МОС (гиперкинетический тип гемодинамики) и периферической вазоконстрикции (Рис. 1.4.).

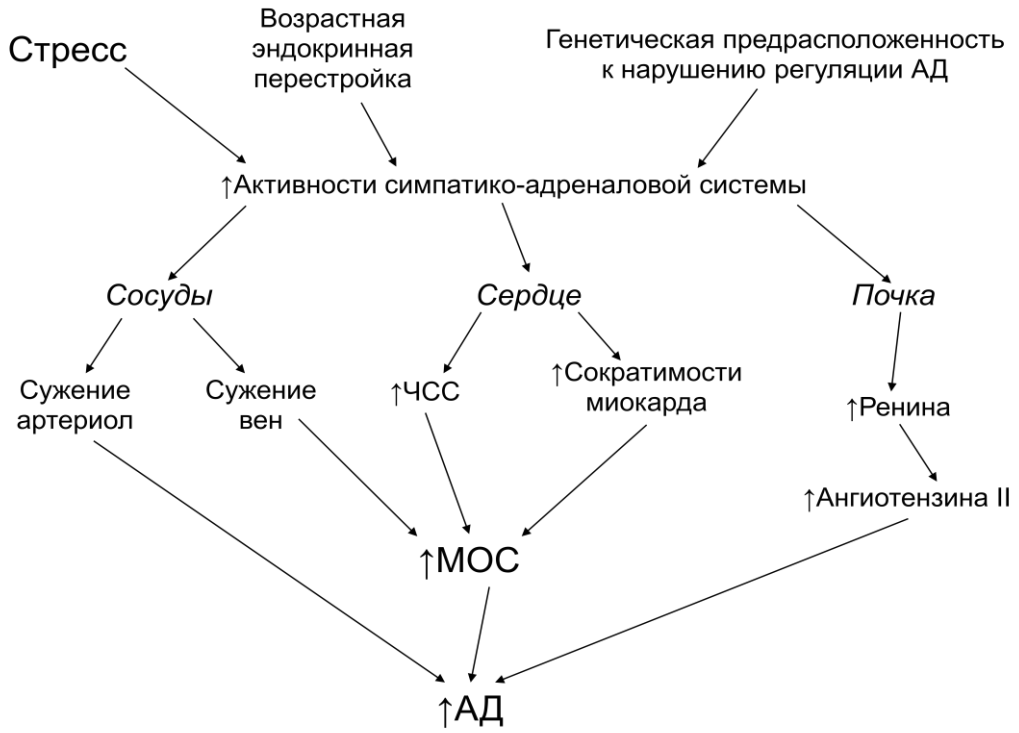


Рис. 1.4. Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии: концепция гиперактивности симпатоадреналовой системы.

1.2. Механизмы регуляции артериального давления

1.2.1. Симпатоадреналовая система

В ряде экспериментов была доказана роль различных центров симпатической нервной системы в регуляции АД (Anderson et al., 1989). Основной центр регуляции АД находится в ростральном вентролатеральном ядре (РВЯ) продолговатого мозга, которое также называют вазомоторным контролирующим центром. Электрическая стимуляция РВЯ, как и введение в область РВЯ возбуждающего нейротрансмиттера – глутамата, приводила к повышению концентрации катехоламинов и вазопрессина в плазме крови, повышению АД и тахикардии, в то время как введение тормозного медиатора (гамма-аминомасляная кислота, ГАМК) в РВЯ снижало частоту сердечных сокращений и уменьшало уровень АД (Ross et al., 1984). Наиболее важные сигналы в РВЯ приходят из смежного ядра одиночного пути (nucleus tractus solitarius, NTS), получающего афферентные волокна от барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты. Сигналы из NTS подавляют симпатическую активность РВЯ, ослабляя эффект резкого повышения АД (Ross et al., 1985; Rogers et al., 1993).

Тела эфферентных симпатических норадренергических и адренергических нейронов, стимулирующих деятельность РВЯ, находятся в субрегионе C1, который взаимодействует с различными отделами ЦНС. Норадреналиновые волокна идут в составе медиального пучка переднего мозга; медиальный пучок достигает различных отделов головного мозга, включая фронтальную кору, гипоталамус, таламические ядра, лимбические структуры и ретикулярную формацию (Могилевский, Романов, 1984). Содержание норадреналиновых нейронов составляет около 0,01% от общего числа всех нервных клеток в ЦНС. Отличительной особенностью норадренергической системы мозга является наличие многочисленных

коллатералей аксонов, которые распространяются во все отделы мозга и во все слои мозговой коры (Audet et al., 1988; Seguela et al., 1990).

Симпатическая нервная система является частью т.н. симпатоадреналовой системы регуляции АД (САС), которая, в свою очередь, тесно взаимосвязана с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Повышение активности САС усиливает синтез ренина в юкстагломерулярном аппарате почек через симпатические нервы посредством β_1-адренорецепторов или непосредственно через изменение концентрации катехоламинов в плазме крови. Ангиотензин-II, в свою очередь, повышает синтез и высвобождение катехоламинов в мозговом слое надпочечников, периферических нервных окончаниях и ЦНС, симпатических ганглиях, а также предотвращает повторное поглощение норадреналина в нервных окончаниях (Antonaccio et al., 1981).

Основные эффекты активации РААС в отношении сердечно-сосудистой системы состоят в образовании ангиотензина-II, периферической вазоконстрикции, повышении чувствительности барорецепторов, высвобождении ренина, альдостерона и вазопрессина, увеличении реабсорбции натрия в почечных канальцах и кишечнике и задержке натрия и воды в организме (Ахадов и др., 2010).

САС имеет сложную организацию и включает в себя центральные (гипоталамус, ретикулярная формация ствола мозга, продолговатый мозг и другие) и периферические отделы (симпатические ганглии, симпатические нервные окончания, мозговой слой надпочечников). Повышение активности САС может быть обусловлено как нарушениями в центральной регуляции, так и влиянием прочих факторов: изменением активности РААС, уровня АД, объёма циркулирующей крови (ОЦК), воздействием стрессовых факторов и малоподвижным образом жизни, гиперинсулинемией, и проч. (Landsberg, 1992; Rupp et al., 1993; Hansen, Rupp, 1991).

1.2.2. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

В настоящее время общепринятой является гипотеза о том, что состояние хронического стресса может способствовать развитию стойкого гипертензивного статуса (Sparrenberger et al., 2009). Так, существуют работы, в которых приведены данные, свидетельствующие о взаимосвязи гипертонической болезни с хроническим психоэмоциональным стрессом, развивающимся у одиноких людей (Caspi et al., 2006; Shankar et al., 2011).

Стрессорное воздействие сопровождается выбросом кортикотропин-рилизинг фактора (КТРФ) из гипоталамуса. КТРФ воздействует на рецепторы передней доли гипофиза, вызывая секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ), стимулирующего высвобождение глюкокортикоидов из коры надпочечников. В норме эти процессы вскоре прекращаются, поскольку гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) регулируется по принципу обратной связи через глюкокортикоидные рецепторы в передней доле гипофиза (Koob, 1999), гипоталамусе и гиппокампе. При длительном стрессорном воздействии происходит нарушение механизмов регуляции, и возникает гиперактивация ГГНС, сопровождающаяся нарушением функции эндотелия, повышением свёртываемости крови, высвобождением катехоламинов, что может приводить к тромбообразованию, повышению уровня АД и ЧСС (Наймушина и др., 2005).

Таким образом, центральные звенья регуляции АД представляют собой довольно сложную композицию из взаимосвязанных мозговых структур, однако среди них можно выделить гипоталамус, как участвующий в различных системах регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса вырабатывают КТРФ, который затем может активировать ГГНС. Нейроны супраоптического ядра секретируют антидиуретический гормон, или вазопрессин. Также в гипоталамусе есть группа адренергических нейронов, которые оказывают

действие на аденогипофиз (Пшенникова, 2000). В аспекте изучения влияния психоэмоционального стресса на повышение АД гипоталамус можно рассматривать как связующее звено между корковыми и периферическими механизмами осуществления обусловленных стрессом реакций сердечно-сосудистой системы.

В процессе деятельности мозговых регуляторных центров происходит изменение метаболизма в соответствующем участке головного мозга, что представляет особый интерес для установления взаимосвязей между различными отделами мозга при объединении их в одну функциональную систему для поддержания гомеостаза (Анохин, 1984).

1.3. Изучение метаболизма головного мозга с помощью методов магнитно-резонансной спектроскопии

1.3.1. Характеристика основных метаболитов мозга, определяемых методом магнитно-резонансной спектроскопии

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия является современным неинвазивным методом, позволяющим исследовать биохимический состав тканей in vivo; в результате анализа полученных МР-сигналов можно обнаружить изменения концентрации метаболитов в головном мозге, сопутствующие развитию каких-либо патологических состояний, при этом иногда можно заметить отклонения в метаболическом профиле ещё до проявления структурных патологических изменений (Haley et al., 2010).

Краткая характеристика физиологической роли отдельных метаболитов, определяемых с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии, приведена в Табл. 1.1.

Табл. 1.1. Краткое описание физиологической роли основных нейрометаболитов (Govindaraju,2000).

N-ацетиласпартат	Жизнеспособность нейронов (синтетические процессы)
Фосфорилэтаноламин	
Холин	Уровень миелинизации (синтетические процессы)
Креатин	Маркёры глиальных клеток (энергетические процессы, сигнальные клеточные пути)
Мио-инозитол	
Аланин	Глюкогенная аминокислота (энергетические процессы)
Лактат	Ишемические процессы, воспаление
Глутамат	Возбуждающие нейромедиаторы
Аспартат	
ГАМК	Тормозные нейромедиаторы
Глицин	
Таурин	Тормозной нейромедиатор, противосудорожные и гипотензивные свойства

N-ацетиласпартат (NAA) – это самый заметный пик в протонном спектре (при 2,01 ppm), и этот пик используется в качестве референсного для определения химического сдвига. Принято считать, что во взрослом мозге NAA участвует во взаимодействиях кофермента А. Также NAA является донором ацетильной группы в процессе синтеза миелина глиальными клетками (Birken, Oldendorf, 1989).

Во взрослом мозге NAA в основном локализован в нейронах и их отростках. Низкая концентрация NAA в зрелой глии объясняется тем, что ацетоаспартаза (фермент, который разлагает NAA) находится преимущественно в астроцитах, т.е. в глиальных клетках происходит процесс разложения NAA. Так как NAA находится преимущественно в нейронах и аксонах, то при большей части нейродегенеративных заболеваний пик NAA снижается (Clarke, Lowry, 2001; Brooks et al., 2001; Wang et al., 2009). Также

было показано умеренное снижение концентрации N-ацетиласпартата у пациентов с ишемическим инсультом (Ricci, 1998). Сниженное соотношение NAA/Cr также было ассоциировано с развитием субклинического атеросклероза (Haley et al., 2010).

Фосфорилэтаноламин (PEA) – мембранообразующий фосфолипид, являющийся предшественником сфингомиелинов. Сфинголипиды содержатся в сером и белом веществах головного мозга, оболочках аксонов периферической нервной системы, принимают участие в процессах миелинизации (Farber et al., 2000).

Синтетический аналог фосфорилэтаноламина оказывал антирениновый эффект при введении животным с почечной формой артериальной гипертензии (Miyazaki et al., 1976).

Холин (Cho), определяемый методом магнитно-резонасной спектроскопии, представляет общее количество холиновых соединений в мозге, включая ацетилхолин как нейромедиатор, фосфохолин и мембранный фосфатидилхолин (Klein et al., 1993). Холин реагирует с ацетилкоферментом А, образуя ацетилхолин (Cohen, Wurtman, 1975). Ацетилхолин играет основную роль в качестве нейромедиатора при проведении нервных импульсов в синапсах парасимпатической нервной системы, а также в соматических двигательных и преганглионарных симпатических волокнах.

Фосфосодержащие холиновые соединения участвуют в процессах мембранообразования, миелинизации, клеточного деления. Также холин является предшественником бетаина, который, в свою очередь, служит посредником в процессах метилирования ДНК и гистонов (Рис. 1.5).

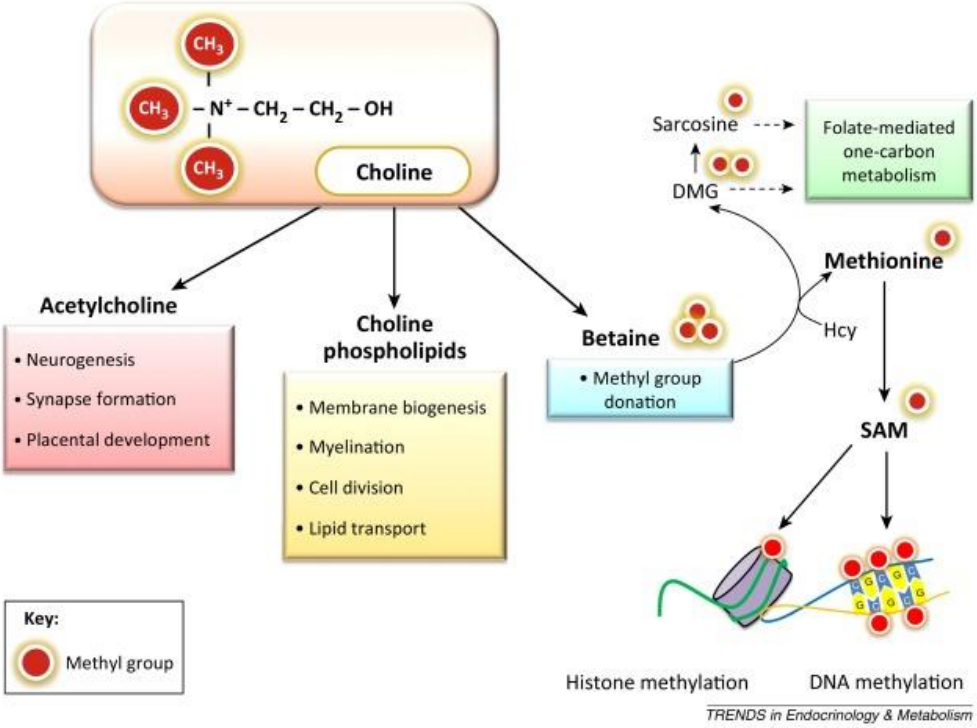


Рис. 1.5. Основные функции холиновых соединений в головном мозге (Jiang et al., 2014). *Choline – холин; acetylcholine – ацетилхолин; choline phospholipids – фосфолипидные холиновые соединения; betaine – бетаин; sarcosine – саркозин; methionine – метионин; DMG, dimethylglycine – диметилглицин; Hcy, homocysteine – гомоцистеин; SAM, S-adenosylmethionine – S-аденозилметионин, methyl group – метильная группа.*
Neurogenesis – нейрогенез, synapse formation – образование синапсов, placental development – формирование плаценты, membrane biogenesis – мембранообразование, myelination – миелинизация, cell division – клеточное деление, lipid transport – липидный транспорт, methyl group donation – предоставление метильной группы, folate-mediated one-carbon metabolism – перенос одноуглеродных групп с помощью фолатов, histone methylation – метилирование гистонов, DNA methylation – метилирование ДНК.

У пациентов, перенёсших ишемический инсульт в сосудах бассейна средней мозговой артерии, было отмечено снижение концентрации N-ацетиласпартата и повышение уровней холиновых соединений (Barker et al., 1994).

Креатин и фосфокреатин (Cr+pCr). Пик креатина на 3,03 ppm обусловлен протонами метильных групп креатина, фосфокреатина, лизина и глютатиона. Оказалось, что фосфокреатин является основной молекулой

поддержания энергозависимых систем во всех клетках мозга (Окользин, 2007). Креатинфосфат, или фосфокреатин, содержится преимущественно в возбудимых тканях (мышечная и нервная ткани), и его биологической функцией является поддержание постоянной концентрации АТФ за счёт обратимой реакции перефосфорилирования: креатинфосфат + АДФ – креатин + АТФ.

Креатин синтезируется из аргинина и глицина через гуанидинацетат с помощью ферментов аргининглицинамидинотрансферазы и гуанидинацетатметилтрансферазы (Рис. 1.6). Далее креатин может участвовать в различных процессах в ЦНС, таких, как осморегуляция, передача сигналов, однако основной функцией является участие в энергетических процессах: сохранение уровня АТФ/АДФ на достаточном уровне в тех клетках, где необходимы высокие концентрации АТФ (Rackayova et al., 2017).

В тканях головного мозга интенсивность сигнала креатина во многих случаях остается постоянной, даже при патологических изменениях. Однако описаны случаи острого ишемического нарушения мозгового кровообращения, при которых содержание креатина в ядре инфаркта повышается (Одинак и др., 2009).

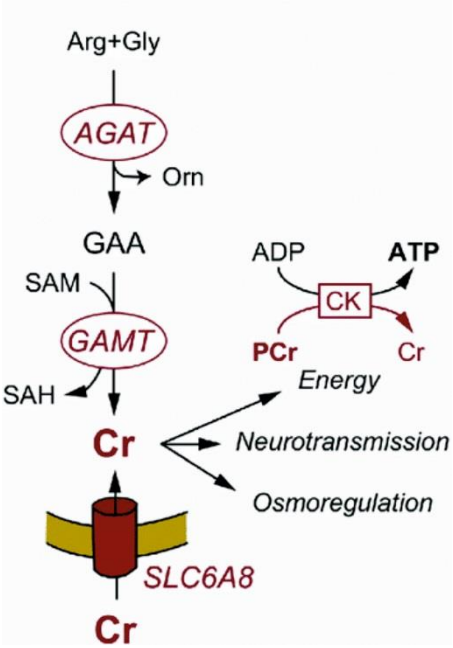


Рис. 1.6. Синтез креатина, его транспорт и функции в ЦНС. (Rackayova et al., 2017).

AGAT, argininеglycine amidinotransferase – аргининглицинаминотрансфераза; Arg, arginine – аргинин; Cr, creatine – креатин; ECM, extracellular matrix – внеклеточный матрикс; GAA, guanidinoacetate – гуанидинацетат; GAMT, guanidinoacetate methyltransferase – гуанидинацетатметилтрансфераза; Gly, glycine – глицин; MCEC, microcapillary endothelial cells – клетки эндотелия мелких капилляров; Orn, ornithine –

орнитин; PCr, phosphocreatine – фосфокреатин; SAH, S-adenosyl homocysteine – S-аденозилгомоцистеин; SAM, S-adenosyl methionine – S-аденозилметионин; SLC6A8 Cr transporter – белок-переносчик креатина SLC6A8.
Energy – энергетические процессы, neurotransmission – нейротранмиссия, osmoregulation – осморегуляция.

Мио-инозитол (mIno) принимает участие в синаптической передаче, а также выступает в качестве посредника при осуществлении физиологических эффектов серотонина, дофамина, ГАМК. Уровень мио-инозитола в головном мозге, определяемый посредством протонной магнитно-резонансной спектроскопии, считается маркёром функции глиальных клеток (Kallenberg et al., 2009; Siger et al., 2009). Также считается, что мио-инозитол участвует в компенсаторных процессах, способствующих снижению токсического воздействия метаболитов печени, которые преодолели гематоэнцефалический барьер. У пациентов с печёночной энцефалопатией отмечено статистически значимое снижение отношения концентрации мио-инозитола к креатину (Herman-Sucharska et al., 2010). У пациентов с болезнью Альцгеймера отмечено увеличение уровня мио-инозитола и соотношения mIno/Cr в теменной доле серого вещества (Zhu et al., 2006). Соотношение mIno/Cr также было повышено у пациентов с сосудистой деменцией (Herminghaus et al., 2003).

Аланин (Ala). Бета-аланин входит в структуру кофермента А и ряда биологически активных пептидов, в том числе карнозина. В свободном состоянии обнаруживается в тканях мозга. Аланин является агонистом глициновых рецепторов в головном мозге (Zwingmann et al., 2001).

Лактат (Lac) образуется в процессе анаэробного расщепления глюкозы. Отражает кислотно-основное состояние организма, также является показателем недостатка кровообращения в тканях. Нарастание концентраций лактата в первые часы развития ишемического инсульта вызывает снижение

pH до 6,4-6,7 и рассматривается как неблагоприятный прогностический признак (Matsumoto et al., 1994).

Глутамат (Glu) –нейротрансмиттер для возбуждающих синапсов. Синапсы, которые используют в качестве трансмиттера глутамат, находятся приблизительно на 50% нейронов ЦНС. Большая часть этих нейронов находится в переднем мозге и гиппокампе. При высокочастотной стимуляции нейронов гиппокампа выделяется большое количество глутамата, деполяризуется постсинаптическая мембрана, и происходит активация NMDA–рецепторов (Johnson, Ascher, 1987).

Глутамат участвует не только в классическом проведении нервного импульса от нейрона к нейрону, но и в объёмной нейротрансмиссии, когда сигнал передаётся в соседние синапсы путем суммации молекул глутамата, высвобожденного в нескольких синапсах.

Глутамин (Gln). Роль глутамина в ЦНС многообразна: он участвует в процессах окисления с образованием энергии, запасаемой в виде АТФ; с помощью глутаматдекарбоксилазы происходит превращение глутаминовой кислоты в гамма-аминомасляную (ГАМК); также глутамин участвует в синтезе циклического АМФ – вторичного внутриклеточного посредника некоторых гормональных и нейромедиаторных сигналов (Tolhurst et al., 2011).

Аспарагиновая кислота (аспартат, Asp) индуцирует синтез гонадолиберина и гормона роста в гипоталамусе; также повышает проницаемость клеточных мембран для калия и магния, может выступать в роли возбуждающего нейромедиатора (D'Aniello et al., 2011).

Глицин (Gly) – в головном мозге является нейромедиатором, оказывая двоякое действие. Связываясь с глициновыми рецепторами, глицин вызывает тормозящее действие на нейроны, уменьшает влияние возбуждающих нейромедиаторов (например, глутаминовой кислоты) и способствует выделению ГАМК в синаптическую щель. Однако, глицин может также связываться со специфическими участками NMDA-рецепторов и, таким

образом, опосредовать передачу сигнала от возбуждающих нейротрансмиттеров – глутамата и аспартата (Johnson, Ascher, 1987).

γ-Аминомасляная кислота (ГАМК, GABA) – является главным тормозным нейротрансмиттером ЦНС. Рецепторы ГАМК ишироко распространены в структурах головного мозга, практически во всех группах нервных клеток (Fagg, Foster, 1983).

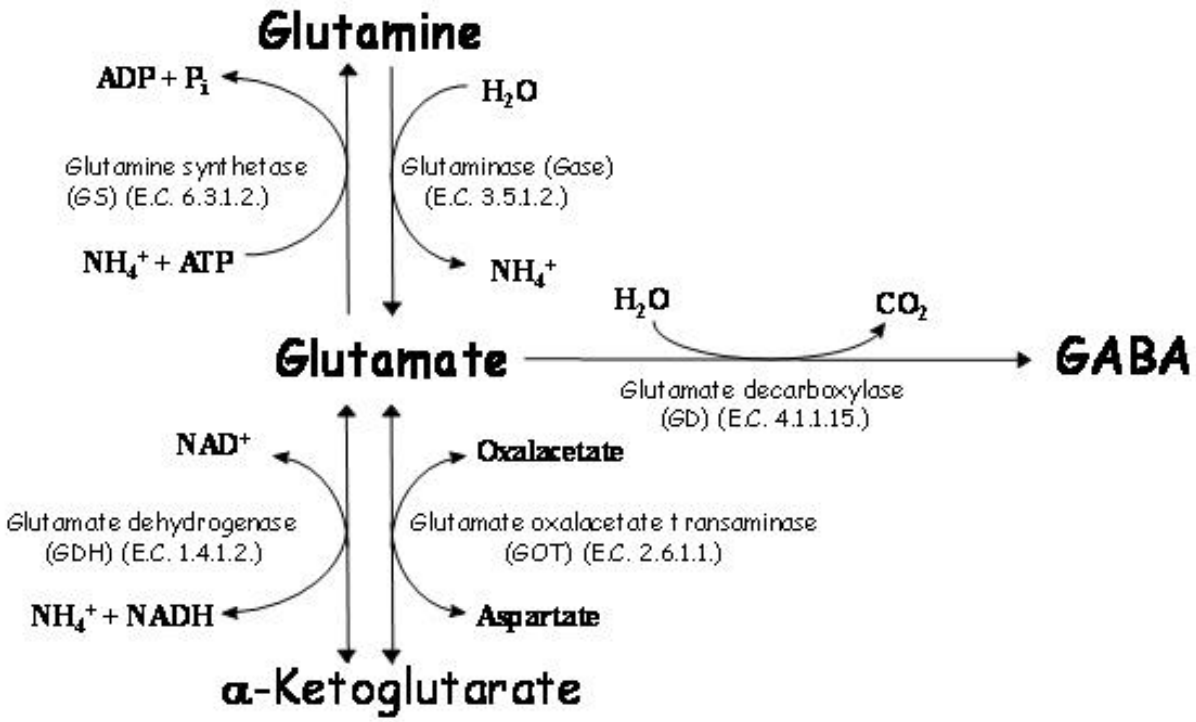


Рис. 1.7. Биосинтез ГАМК из глутамата (Centelles, 2016).
Glutamine – глутамин, glutamate – глутамат, α-ketoglutarate – α-кетоглутарат, GABA – ГАМК, oxalacetate – оксалоацетат, aspartate – аспартат, glutamine synthetase – глутаминсинтетаза, glutaminase – глутаминаза, glutamate dehydrogenase – глутаматдегидрогеназа, glutamate oxalacetate transaminase – глутаматоксалоацетаттрансаминаза, ADP – АДФ, ATP – АТФ, NAD^+ – $НАД^+$.

Гамма-аминомасляная кислота синтезируется из глутаминовой кислоты при посредстве глутаматдекарбоксилазы (Рис. 1.7). Синтез ГАМК ассоциирован с избытком CO_2, тогда как синтез глутамата часто индуцируется недостатком АТФ. ГАМК может ограничивать возбуждающий стимул как пресинаптически – посредством ГАМК(В)-рецепторов,

функционально связанных с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами пресинаптических мембран, так и постсинаптически – через ГАМК(А)-рецепторы, связанные с потенциал-зависимыми хлорными каналами (Erecinska, Silver, 1990; Раевский, 1986).

С помощью ГАМК осуществляется модуляция активности возбуждающего нейротрансмиттера глутамата, устанавливается равновесие между возбуждающими и тормозными нейромедиаторными системами. Существуют данные, свидетельствующие о том, что на ранних этапах развития гиппокампа у новорожденных крыс ГАМК играет роль возбуждающего нейромедиатора; во взрослом мозге ГАМК в основном учтрачивает возбуждающую функцию, и далее является одним из основных медиаторов синаптического торможения (Kaila et al., 1997; Ben-Ari, 2002).

Таурин (Tau) образуется в организме из цистеина путём ферментативного окисления сульфгидрильной группы цистеина, последущего декарбоксилирования и окисления образовавшегося гипотаурина до таурина. Таурин в достаточно высоких концентрациях присутствует в развивающейся ткани головного мозга и сетчатке (Huxtable, 1992; Devreker et al., 1999; Шейбак, 2000).

Была обнаружена положительная корреляция концентрации таурина в с концентрацией Ca^{2+} (Cardin et al., 2003). Известно, что глутамат вызывает быстрое увеличение концентрации свободных ионов Ca^{2+} в цитоплазме, что в конечном итоге может приводить к гибели нервных клеток. Таурин не только снижает интенсивность выхода Ca^{2+}, но и способствует быстрому восстановлению баланса ионов Ca^{2+}, что является одним из механизмов уменьшения нейротоксичности глутамата (El Idrissi, Trenkner, 2003).

Также таурин в качестве нейроактивной аминокислоты может оказывать влияние на клетки нейрогипофиза, таким образом принимая участие в регуляции секреции гормонов гипофиза и ГАМК (Shah et al., 2003). Показано, что таурин в нейрогипофизе связывается с ГАМК(А) рецепторами

и глициновыми рецепторами, что в дальнейшем стимулирует высвобождение вазопрессина и окситоцина (Song, Hatton, 2003).

Одним из основных механизмов эпилептогенеза является дисбаланс между процессами возбуждения и торможения в ЦНС. Показано, что эпилептогенные процессы замедляются за счёт действия ГАМК и глицина. Таурин может выступать в качестве агониста глицина, тем самым снижая судорожную активность (Kirchner et al., 2003).

На рис. 1.8 представлены основные метаболические связи между нейронами и клетками глии. Так, существует постоянный цикл взаимопревращений глутамата и глутамина в нейронах и астроцитах; при этом некоторое количество глутамата в нейронах не участвует в этом цикле, вступая в цикл трикарбоновых кислот для выработки АТФ.

Также имеет место цикл с участием N-ацетиласпартата, который транспортируется из нейронов в олигодендроциты через аксоглиальные соединения. В олигодендроцитах при участии аспартоацилазы образуется свободный ацетат, который затем может быть превращен в ацетил-CoA, и затем использоваться в синтезе жирных кислот, ацетилировании цитоплазматических белков и ядерных гистонов. Возможно, что некоторое количество NAA, образовавшегося в олигодендроцитах, запасается в астроцитах в качестве энергетического резерва (Moffett et al., 2013).

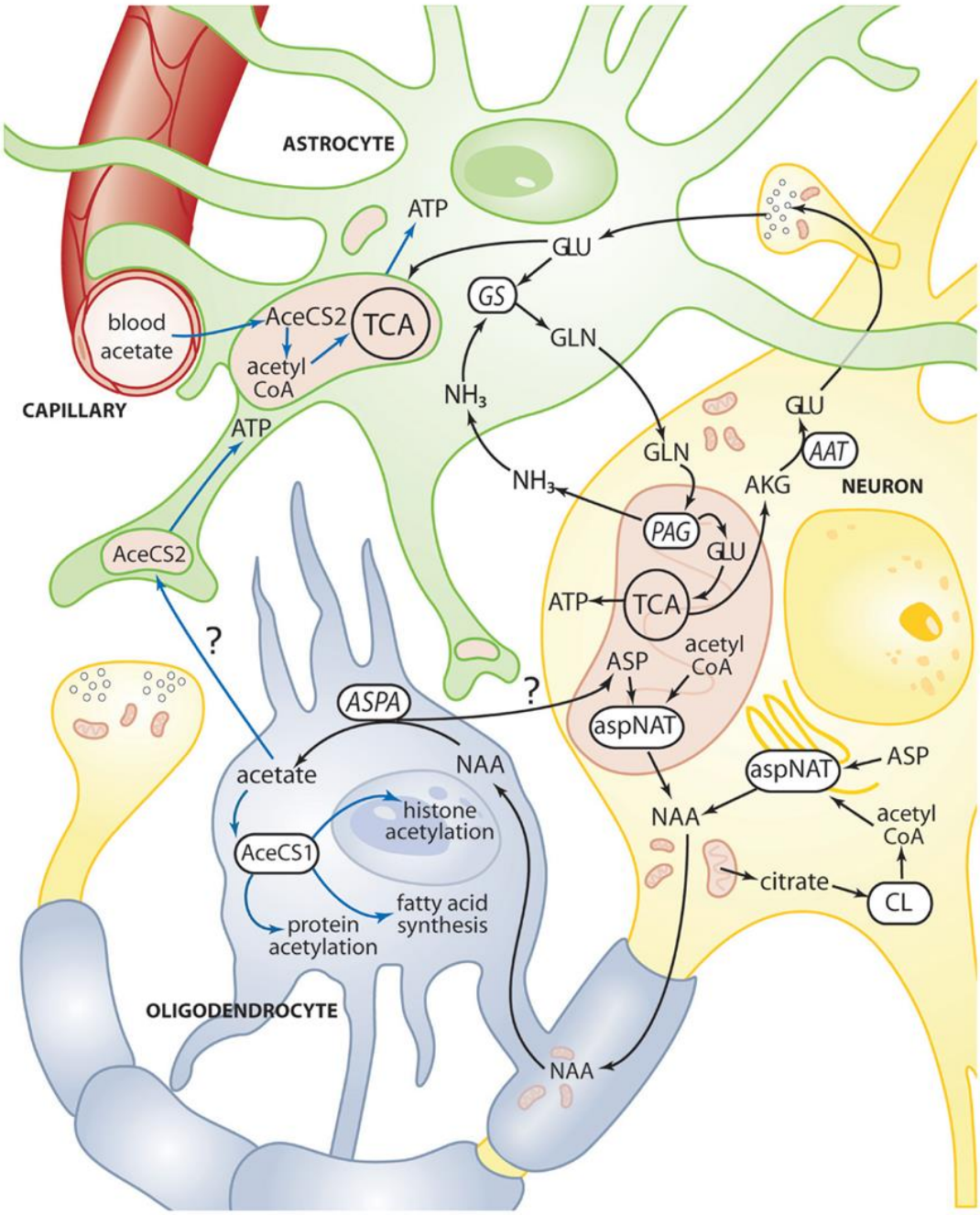


Рис. 1.8. Метаболические взаимодействия между нейронами, олигодендроцитами и астроцитами (Moffett et al., 2013).

AAT, aspartate aminotransferase – аспартатаминотрансфераза; Ace, acetyl CoA – ацетилкофермент А (ацетил-КоА); AceCS1, acetyl CoA synthase-1 – ацетил-КоА-синтаза-1; AceCS2, acetyl CoA synthase-2 – ацетил-КоА-синтаза-2; AKG, α-ketoglutarate – α-кетоглутарат; ASP, aspartate – аспартат; ASPA, aspartoacylase – аспартоацилаза; aspNAT, aspartate N-acetyltransferase – аспартат-N-ацетилтрансфераза; NAA, N-acethylaspartate – N-ацетиласпартат; citrate – цитрат; CL, ATP citrate lyase – АТФ-цитрат-лиаза; GLN, glutamine – глутамин; GLU, glutamate – глутамат; GS, glutamine synthase – глутаминсинтаза; PAG, phosphate activated glutaminase – фосфоактивированная глутаминаза; TCA, tricarboxylic acid cycle – цикл трикарбоновых кислот; protein acetylation – ацетилирование белков; histone acetylation – ацетилирование гистонов; fatty acid synthesis – биосинтез жирных кислот, blood acetate – ацетат плазмы крови; capillary – капилляр; neuron – нейрон; oligodendrocyte – олигодендроцит.

1.3.2. Исследования изменений в метаболизме головного мозга при артериальной гипертензии.

В литературе имеются некоторые сведения о клинических исследованиях влияния гипертензивного статуса на метаболизм головного мозга. Для оценки метаболизма глюкозы в головном мозге может применяться метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием фтордиоксиглюкозы (ФДГ) в качестве индикаторного вещества (Boellaard et al., 2010). Данный метод позволил выявить корреляцию между снижением активности ФДГ в фронтальной коре головного мозга и повышением пульсового давления при АГ у пожилых людей (Verger et al., 2015). Yao и соавторы применили метод ПЭТ для оценки метаболизма кислорода и объёмной скорости кровотока в мозговых артериях у пациентов, страдающих артериальной гипертонией в сочетании с лейкоареозом, и установили, что причиной поражения белого вещества являлась патология сосудов головного мозга (Yao et al., 1992).

Также применяется и метод магнитно-резонансной спектроскопии. Например, у пациентов с диабетической гипертензией было обнаружено понижение соотношения NAA/Cr (N-ацетиласпартат/креатин) и Cho/Cr (холин/креатин) во фронтальной коре и париетальном белом веществе (Cao et al., 2015). Аналогичные изменения в таламусе и инсулярной коре наблюдались у пожилых пациентов с хронической АГ (Ben Salem et al., 2008).

Однако в литературе чаще встречаются сведения о связанных с гипертензией метаболических изменениях в миокарде, плазме крови, моче и т.д. (Dodd et al., 2012; Cheng et al., 2015; Tsiropoulou et al., 2017). Метаболизм в головном мозге при развитии артериальной гипертензии в целом изучен не так подробно. Кроме того, существующие данные в основном касаются вторичных гипертензивных состояний; для того, чтобы изучить развитие

первичной АГ, возникает вопрос выбора наиболее адекватной модели данного заболевания.

1.4. Экспериментальное моделирование артериальной гипертензии

1.4.1. Классификация основных моделей артериальной гипертензии

В настоящее время широко распространено моделирование различных форм развития артериальной гипертензии (АГ) на лабораторных крысах. Их можно классифицировать по типу моделируемого заболевания:

1) Первичная гипертензия (Spontaneously Hypertensive Rats (SHR), Stroke-prone SHR (SHR-SP), линии крыс GH (Новая Зеландия), LH (Лион, Франция), MHS (Милан, Италия), трансгенные крысы (TGR(mREN2)27) (Doggrell, Brown, 1998);

2) Солезависимая гипертония – крысы линии DS (США) и SBH (Израиль), введение минералокортикоидов (DOCA–salt) (Pinto, 1998);

3) Симптоматическая гипертония крысы с диабетической гипертензией (STZ-SHR, Zucker), почечная гипертензия – перевязка почечной артерии (1K1C, 2K1C), ингибирование NO-синтазы путём введения N-нитро-L-аргинина (Bonnardeaux A. et al., 1995).

Также экспериментальные модели АГ можно классифицировать по способу моделирования:

1) Хирургическое вмешательство (реноваскулярная гипертензия у крыс 1K1C и 2K1C) (Robertson, 1993);

2) Фармакологические модели (введение ангиотензина-II, дезоксикортикостерона, N-нитро-L-аргинина);

3) Селекционные модели (SHR, SHR-SP, миланские гипертензивные крысы (MHS), лионские крысы (LH/Mav), крысы Dahl с солезависимой АГ);

4) Трансгенные модели (TGR(mREN2)27, а также дважды трансгенные крысы dTGR, у которых экспрессируются человеческие ренин и ангиотензиноген) (Mervaala et al., 2001).

Наиболее приближенными к эссенциальной гипертензии человека по своим характеристикам являются генетические модели АГ. Одной из самых широко известных моделей, имеющих генетическую предрасположенность к развитию АГ, является линия спонтанно-гипертензивных крыс SHR. Она была создана путём инбридинга с постоянным отбором животных, имеющих повышенный уровень АД (Okamoto, Aoki, 1963). По динамике повышения АД, морфологическим изменениям в сердце и сосудах, а также по вторичным изменениям в органах-мишенях в ходе развития АГ, характер заболевания у этих животных довольно близок к развитию гипертонической болезни у человека. В качестве нормотензивного контроля к крысам линии SHR, как правило, используют линию WKY (Wistar-Kyoto). В результате дополнительных экспериментов были созданы сублинии, характеризующиеся еще более выраженным повышением АД, и в силу этого подверженные развитию геморрагического инсульта (SHR-SP, от англ. "stroke-prone") (Okamoto, 1974).

Стойкое повышение АД наблюдается у крыс линии SHR в возрасте 12 недель. Также у крыс линии SHR наблюдается достоверное увеличение общего периферического сопротивления сосудов, которое связано главным образом с повышением тонуса симпатической нервной системы и вторичной гиперплазией гладкомышечных клеток сосудистой стенки, сопровождающейся повышением их чувствительности к катехоламинам (Mulvany, Halpern, 1977).

Измерение кровотока с помощью электромагнитных расходомеров показало уменьшение кровотока у крыс SHR в дистальном отделе аорты и увеличение сосудистого сопротивления в бассейнах сонных артерий, верхней брыжеечной и почечных артерий (Iriuchijima, 1983). Однако суммарный

кровоток по всем четырем артериям у гипертензивных SHR и нормотензивных WKY крыс в покое был одинаков.

Другой известной генетической моделью АГ являются солечувствительные крысы Dahl. Данная линия была селекционирована из линии Sprague-Dawley на повышение АД после предъявления высокосолевой диеты (Dahl et al., 1962). Крысы Dahl по достижении гипертензивного статуса приобретают ряд патофизиологических признаков, характерных и для гипертензии человека: чувствительность уровня АД к содержанию соли в рационе, нарушение функционирования почек, увеличение экскреции протеина и альбумина с мочой, низкое содержание ренина в плазме крови (Rapp, 1982). При измерении регионарного кровотока у крыс Dahl с помощью микросфер было обнаружено снижение фракции почечного кровотока, в то же время кровоснабжение миокарда, кишечника и скелетных мышц не изменялось (Boegehold et al., 1991).

Различие в распределении кровотока при артериальной гипертензии у крыс SHR и Dahl, по всей видимости, является следствием различий механизмов поддержания высокого АД у данных линий. Другие модели АГ также отличаются своими гемодинамическими характеристиками. Например, органное распределение кровотока у крыс с разрушенным ядром NTS отличалось от изменений при гипертонии, вызванной ишемией почки, или введением дезоксикортикостерона (Snyder et al., 1978; Dahners et al., 1972; Bralet et al., 1973).

1.4.2. Характеристика крыс линии НИСАГ

Поскольку артериальная гипертензия является сложным полигенным заболеванием, обусловленным как генетическими, так и средовыми факторами, то наиболее адекватно воспроизводить первичную АГ человека может такая модель, в которой наследственная предрасположенность к заболеванию будет проявляться под воздействием провоцирующих средовых

факторов. До сих пор в качестве такого внешнего фактора рассматривали повышение соли в диете.

Однако, одним из общепризнанных факторов развития первичной АГ у современного человека является психоэмоциональный стресс. Принимая это во внимание, в лаборатории эволюционной генетики Института цитологии и генетики СО РАН была создана оригинальная модель наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензии – линия крыс НИСАГ (ISIAH), у которых генетическая предрасположенность к повышению АД наиболее полно реализуется в условиях эмоционального стресса (Маркель, 1985).

Селекция крыс линии НИСАГ из аутбредной линии Wistar проводилась на повышение артериального давления в условиях мягкого эмоционального стресса (получасовое нахождение в сетке-рестрикторе), при этом АД в покое в начале селекции не отличалось от его значения в исходной популяции (Маркель, Шишкина, 1992.). В последующих поколениях оно стало повышаться. Характерна онтогенетическая динамика: к 4-м неделям жизни у крыс НИСАГ достоверно повышается не только стресс-индуцированное, но и базальное АД. Кроме того, эти межгрупповые различия увеличиваются с возрастом (Markel et al., 1999).

Крысы линии НИСАГ обладают рядом физиологических признаков, которые непосредственно связаны с их гипертензивным статусом. Так, у крыс линии НИСАГ них повышены относительная и абсолютная масса сердца, увеличен диаметр кардиомиоцитов и миофибрилл, что свидетельствует о гипертрофии миокарда. Также у них выявлена гипертрофия левого желудочка сердца, утолщение стенок мелких артерий. Анализ ЭКГ показал наличие нарушений функции сердца (Якобсон и др., 1995; Шмерлинг и др., 1996; Маханова и др., 1997). Помимо этого, крысы линии НИСАГ склонны к возникновению инфарктов миокарда, которые легко можно спровоцировать инъекцией адреналина (Маркель, 1985; Суслонова, 2016; Якобсон и др., 2001).

У крыс линии НИСАГ наблюдается изменение гормональной реакции на стресс. Так, количество кортикостерона в плазме крови после стресса, инъекции адреналина, а также кровопотери было увеличенным по сравнению с контрольными крысами (Якобсон и др., 1996; Антонов и др., 2000, Markel et al., 2007). Кроме того, у интактных крыс линии НИСАГ увеличена активность щитовидной железы (Якобсон и др., 1996).

Также у крыс НИСАГ обнаружен повышенный уровень адреналина и увеличенное количество мРНК тирозингидроксилазы в надпочечниках, что свидетельствует о повышенной активности симпатоадреналовой системы (Markel et al., 2007).

Под действием стресса у крыс НИСАГ по сравнению с крысами WAG было отмечено усиление экспрессии генов кортиколиберина в гипоталамусе и проопиомеланокортина в гипофизе, а также снижение экспрессии гена глюкокортикоидного рецептора в гиппокампе (Хворостова и др., 2001; 2003). Подобные изменения свидетельствуют о подавлении отрицательной обратной связи в ГГНС у крыс линии НИСАГ. Наряду с этим у крыс НИСАГ наблюдается гипертрофия надпочечников (Бузуева и др., 2000; Антонов и др, 2010; Amstislavsky et al., 2005) и связанная с этим увеличенная функциональная активность коры надпочечников. По сравнению с нормотензивными крысами WAG у крыс линии НИСАГ повышена секреция кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона (Антонов и др., 2010).

Сравнительное исследование функциональных и структурных особенностей основных физиологических систем регуляции АД у крыс линии НИСАГ показало, что вскармливание гипертензивных крысят нормотензивными самками приводит к "смягчению" гипертензивного статуса, что, по всей видимости, связано с уменьшением симпатического тонуса (Амстиславский и др., 1998; Якобсон и др., 2001), который у интактных крыс линии НИСАГ повышен (Маркель, Шишкина, 1992).

Таким образом, линия крыс НИСАГ является надёжной и достаточно хорошо изученной моделью первичной АГ, с учётом генетической предрасположенности к повышению АД в ответ на психоэмоциональный стресс. В связи с этим, исследование сопутствующих развитию АГ изменений в метаболизме мозга и гемодинамических параметрах крыс данной линии представляет определённый интерес для выявления взаимосвязей между кровотоком в крупных сосудах и метаболических показателях головного мозга, что может дополнить существующие представления о характере становления гипертензивного статуса.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Экспериментальные животные

Объектом исследования были 10 самцов крыс гипертензивной линии НИСАГ и 8 самцов крыс линии WAG в качестве нормотензивной контрольной группы. Исследование было выполнено на базе ЦКП SPF-виварий ИЦиГ СО РАН (RFMEFI61914X0005 и RFMEFI62114X0010). Животных содержали группами по 2-3 в индивидуально вентилируемых клетках при свободном доступе к воде и корму, искусственном фотопериоде 14С:10Т, температуре 22–24°С и влажности 40–50 %. Условия тестирования и содержания животных отвечали международным стандартам GMP (Good Manufacturing Practice) и GLP (Good Laboratory Practice), а также соответствовали правилам Комиссии по биоэтике Института цитологии и генетики СО РАН.

В соответствии с задачами эксперимента у всех исследуемых животных дважды (в возрасте 1 мес. и 3 мес.) проводили мониторинг АД, а также регистрацию параметров кровотока с применением магнитно-резонансной ангиографии и оценку распределения метаболитов в головном мозге с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии.

Для общей оценки параметров гемодинамики были выбраны магистральные сосуды – брюшная аорта, почечные и сонные артерии. Кровоснабжение почки играет ключевую роль в механизмах регуляции АД, кровоток в сонных артериях отражает интенсивность кровоснабжения мозга, кровоток в бассейне брюшной аорты отражает состояние общего сосудистого сопротивления.

Для анализа распределения метаболитов в головном мозге были выбраны два отдела: гипоталамус, как одно из важнейших звеньев нейроэндокринной регуляции уровня АД, и префронтальная кора головного мозга, в которой осуществляются процессы высшей нервной деятельности –

поскольку модель АГ, которая представлена линией НИСАГ, воспроизводит не только генетическую предрасположенность к повышению АД, но и влияние психоэмоционального стресса на формирование АГ.

Были проанализированы следующие метаболиты в гипоталамусе и префронтальной коре головного мозга: N-ацетиласпартат, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), аланин, аспартат, холиновые соединения, креатин и фосфокреатин, глутамат и глутамин, мио-инозитол, таурин, глицин, лактат, фосфорил-этаноламин. Выбор метаболитов для анализа, детектируемых методом магнитно-резонансной спектроскопии, позволял оценить соотношение возбуждающих (глутамат, аспартат) и тормозных медиаторов (ГАМК, глицин, таурин), активность энергетических (креатин и фосфокреатин, мио-инозитол) и синтетических (N-ацетиласпартат, фосфорилэтаноламин, аланин) процессов, уровень миелинизации (холин) и степень ишемии (лактат) (Govindaraju et al., 2000).

2.2. Методики исследования

2.2.1. Измерение артериального давления

Мониторинг АД был осуществлен с использованием прибора для неинвазивного многоканального измерения АД CODA™ Kent Scientisic методом tail-cuff.

При измерении АД животные не подвергались анестезии, поэтому для получения адекватных значений исследуемых параметров проводили адаптационные циклы измерений (3-4 раза до начала эксперимента). Экспериментальные значения АД регистрировали за трое суток до первого МРТ-исследования (в возрасте 1 месяца) и спустя трое суток после второго МРТ-исследования (в возрасте 3 месяцев).

Процедура измерения АД включала в себя помещение животного в пластиковый холдер, подбор и надевание манжет на хвост. После помещения

животного в холдер около 5 минут отводилось на адаптацию к холдеру. Каждый цикл регистрации АД состоял из 10 подготовительных измерений и 10 экспериментальных, время между отдельными измерениями – 5 секунд.

Визуализация и обработка данных производилась с использованием программного обеспечения прибора, которое также позволяло осуществить отбор данных, исключая помехи, возникающие из-за различных внешних факторов.

2.2.2. Магнитно-резонансная ангиография

Для измерения гемоциркуляции в магистральных артериях использовали горизонтальный томограф с напряженностью магнитного поля 11,7 Тл (Bruker, Biospec 117/16 USR). При проведении томографических измерений крысы находились под изофлюрановым наркозом. Визуализацию крупных сосудов крыс производили с использованием методов FISP (fast imaging with steady-state precession) и FLASH (fast imaging using low angle shot). Для получения значений линейной скорости кровотока в исследуемых сосудах использовали метод TOF-MRA (time-of-flight magnetic resonance angiography). Параметры импульсных последовательностей для каждого метода приведены в табл. 2.1.

Табл. 2.1. Параметры импульсных последовательностей при использовании различных методов МРТ-исследования.

Метод	Параметры импульсной последовательности				
	TR, время повторения, мс	TE, эхо-время, мс	Sl, толщина среза, мм	FOV, поле обзора, см*см	MTX, размер матрицы, px*px
FISP	3,6	1,8	0,47	6*6	256*256
FLASH	15,0	2,1	0,47	6*6	256*256
TOF-MRA	20,0	6,0	1,5	2*2, 6*6	512*512

Снимки, полученные в результате время-пролётного исследования (TOF-MRA), содержали информацию о линейной скорости кровотока по следующим крупным артериям: брюшная аорта ниже отхождения почечных артерий, правая и левая почечные артерии, правая и левая общие сонные артерии. Диаметр сосудов определяли по снимкам FISP и FLASH. Из этих данных рассчитывали значения объемной скорости кровотока (ОСК) для каждого сосуда по формуле: ОСК=v·π·r2, где v – значение линейной скорости кровотока, r – внутренний радиус поперечного сечения сосуда. Полученные данные использовали для оценки периферического сосудистого сопротивления (ПСС) в соответствующем сосудистом бассейне: ПСС=АДср/ОСК (мм рт. ст.·мин/мл), где среднее артериальное давление АДср=дАД+(сАД–дАД)/3; сАД и дАД – систолическое и диастолическое артериальное давление. Полученные значения умножались на коэффициент, равный 79,92, для перевода в общепринятые единицы измерения ПСС: (дин·с)/см$^{-5}$.

2.2.3. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия

Анализ соотношения метаболитов в головном мозге проводили на горизонтальном томографе с напряженностью магнитного поля 11,7 Тл (Bruker, Biospec 117/16 USR). За 5 минут до исследования крыс обездвиживали газовым изофлюрановым наркозом при помощи наркозного аппарата (The Univentor 400 Anaesthesia Unit). Температуру животных поддерживали с помощью водного контура в томографическом столике-кроватке, имевшем температуру поверхности 30 °С. Под нижнюю часть туловища помещали пневматический датчик дыхания, что позволяло контролировать глубину наркоза.

Все протонные спектры головного мозга крысы получены с использованием передающей объемной (500,3 MHz, диаметр 72/89 мм) и приёмной поверхностной (500,3 MHz, размером 123×64×31 мм) 1H

радиочастотных катушек. Для правильного позиционирования спектроскопических вокселей методом RARE (rapid with relaxation enhancement), с параметрами импульсной последовательности TE = 11 мсек, TR = 2,5 сек, были сняты T2-взвешенные изображения головного мозга крысы высокого разрешения (толщина среза 0,5 мм, полем обзора 2,5×2,5 см и размером матрицы 256×256 точек). Расположение вокселя на аксиальном срезе показано на рис. 2.1-А и 2.1-Б. Координаты вокселя относительно брегмы в префронтальной коре головного мозга равнялись -2,0 мм; -2,88 мм; 0 мм по корональной, аксиальной и сагиттальной осям, соответственно. Координаты вокселя в гипоталамусе: -7,50 мм; -1,63 мм; 0 мм. Размеры вокселя в коре головного мозга составляли 1,6×3,5×3,5 мм, в гипоталамусе – 1,6×3,0×3,0 мм. Все протонные спектры получены с использованием пространственно-локализованной одновоксельной спектроскопии методом STEAM (stimulated echo acquisition mode spectroscopy) с параметрами импульсной последовательности TE = 3 мсек, TR = 5 сек и количеством накоплений 100. Перед каждым спектроскопическим измерением проводили настройку однородности магнитного поля в пределах выбранного вокселя с помощью методики FastMap (Gruetter, 1993). Подавление сигнала воды в спектрах осуществлялось с помощью импульса переменной мощности и оптимизированной задержки релаксационной последовательности (VAPOR) (Tkac, 1999).

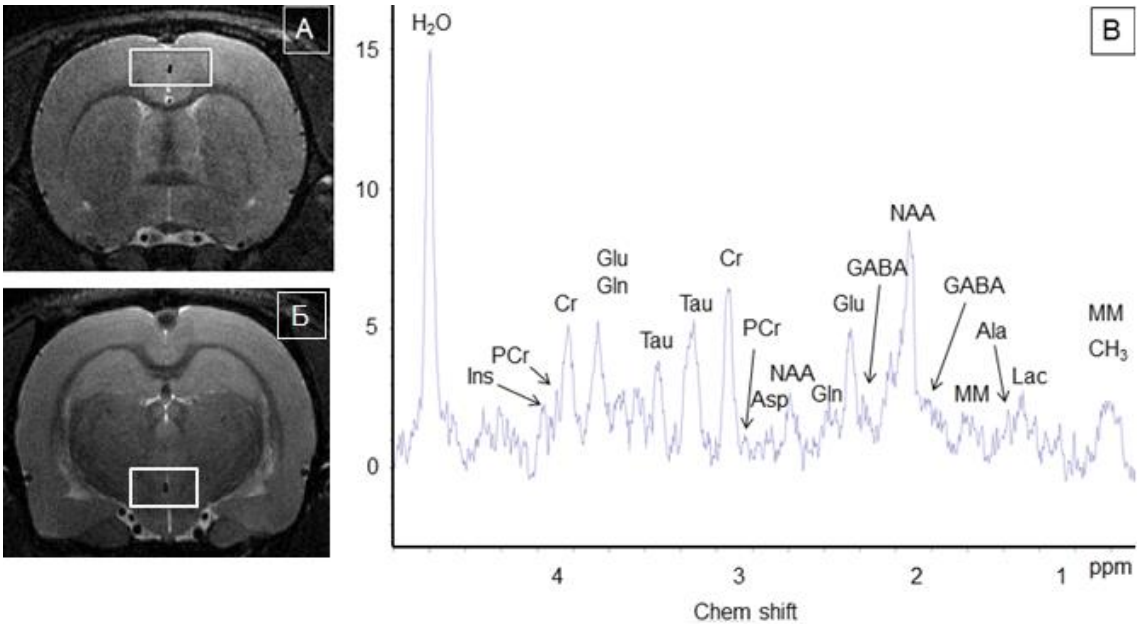


Рис. 2.1. А, Б – расположение вокселя для 1Н-МРС коры головного мозга и гипоталамуса соответственно. В – пример типичного спектра.

Ins – мио-инозитол; PCr – фосфокреатин; Cr – креатин; Glu – глутаминовая кислота; Gln – глутамин; Tau – таурин; Asp – аспартат; NAA – N-ацетиласпартат; GABA – гамма-аминомасляная кислота; MM – макромолекулы; Ala – аланин; Lac – лактат.

Для обработки экспериментальных спектров 1Н МРС и определения количественного состава метаболитов использовалась оригинальная разработанная специализированная компьютерная программа, основанная, как и программный пакет LCModel (Provencher, 1993), на предположении о том, что спектр смеси известных соединений представляет собой линейную комбинацию спектров анализируемых компонентов. Подробное описание работы программы представлено в статье (Moshkin et al., 2014).

2.3. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 8. Межгрупповое сравнение данных магнитно-резонансной ангиографии и протонной магнитно-резонансной спектроскопии проводили методом однофакторного дисперсионного анализа – one-way ANOVA с повторными измерениями по фактору возраста и post-hoc анализом с применением критерия Фишера. Результаты представлены в виде среднего и ошибки среднего (M±SEM). Все первичные данные по кровотоку также были нормализованы по массе тела крыс (рассчитаны на 100 г массы тела). Методом Спирмена был проведён анализ корреляций между исследуемыми параметрами.

Межгрупповые различия в соотношении метаболитов головного мозга проанализированы также с помощью методов многомерной статистики. Метод главных компонент (PCA, Principal Component Analysis) позволил выявить факторы (оси), отражающие наибольшую дисперсию исследуемых параметров. Физиологическая интерпретация полученных главных компонент осуществлялась путём анализа функциональных характеристик метаболитов, делающих максимальные нагрузки (loadings) на соответствующие оси. Межлинейные и межвозрастные различия в исследуемых группах животных оценивались с помощью критерия хи-квадрат по собственным значениям (eigenvalues) по каждой оси.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика экспериментальных животных

Прирост массы тела в процессе взросления не различался достоверно между линиями НИСАГ и WAG, как не различались и сами значения массы тела в соответствующем возрасте (см. табл. 3.1).

Табл. 1. Масса тела и АД самцов крыс линии НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев.

Показатель	НИСАГ		WAG	
	1 месяц	3 месяца	1 месяц	3 месяца
Масса тела, г	159,10±4,55	333,50±4,48###	160,63±3,06	328,13±4,72###
сАД, мм рт.ст.	154,54±3,65	175,50±3,11###	121,49±3,21***	123,75±3,63***
дАД, мм рт.с.т	105,27±2,18	111,50±3,42	89,48±4,38**	81,88±2,66***
срАД, мм рт.ст.	121,70±1,57	132,83±3,19##	100,15±3,61***	95,83±2,92***

сАД – систолическое АД, дАД – диастолическое АД,
ср. АД – среднее АД, ср. АД=дАД+(сАД–дАД)/3.
*** – *межлинейные различия, p<0,001;* ** – *межлинейные различия, p<0,01;*
– *межвозрастные различия, p<0,001;* ## – *межвозрастные различия, p<0,01.*

Все показатели АД (систолическое, диастолическое и среднее динамическое) были повышены у крыс линии НИСАГ по сравнению с крысами линии WAG как в возрасте 1 месяца, так и по достижении трёхмесячного возраста. Систолическое АД, а также среднее динамическое АД гипертензивных крыс линии НИСАГ достоверно повышались при взрослении, тогда как у нормотензивных крыс линии WAG эти показатели практически не изменялись с возрастом (Табл. 3.2).

Табл. 3.2. Результаты однофакторного дисперсионного анализа массы тела и уровня АД самцов крыс линии НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев.

Общие показатели	Линия		Возраст	
	$F_{1,15}$	p	$F_{1,15}$	p
Масса тела	0,15	0,70	**2065,54**	**<0,001**
Систолическое АД	**129,167**	**<0,001**	**13,656**	**0,002**
Диастолическое АД	**43,707**	**<0,001**	0,053	0,82
Среднее динамическое АД	**86,441**	**<0,001**	1,766	0,20

Полужирным выделены достоверные значения статистических показателей.

3.2. Гемодинамические характеристики крыс линий НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев

3.2.1. Объёмная скорость кровотока (ОСК)

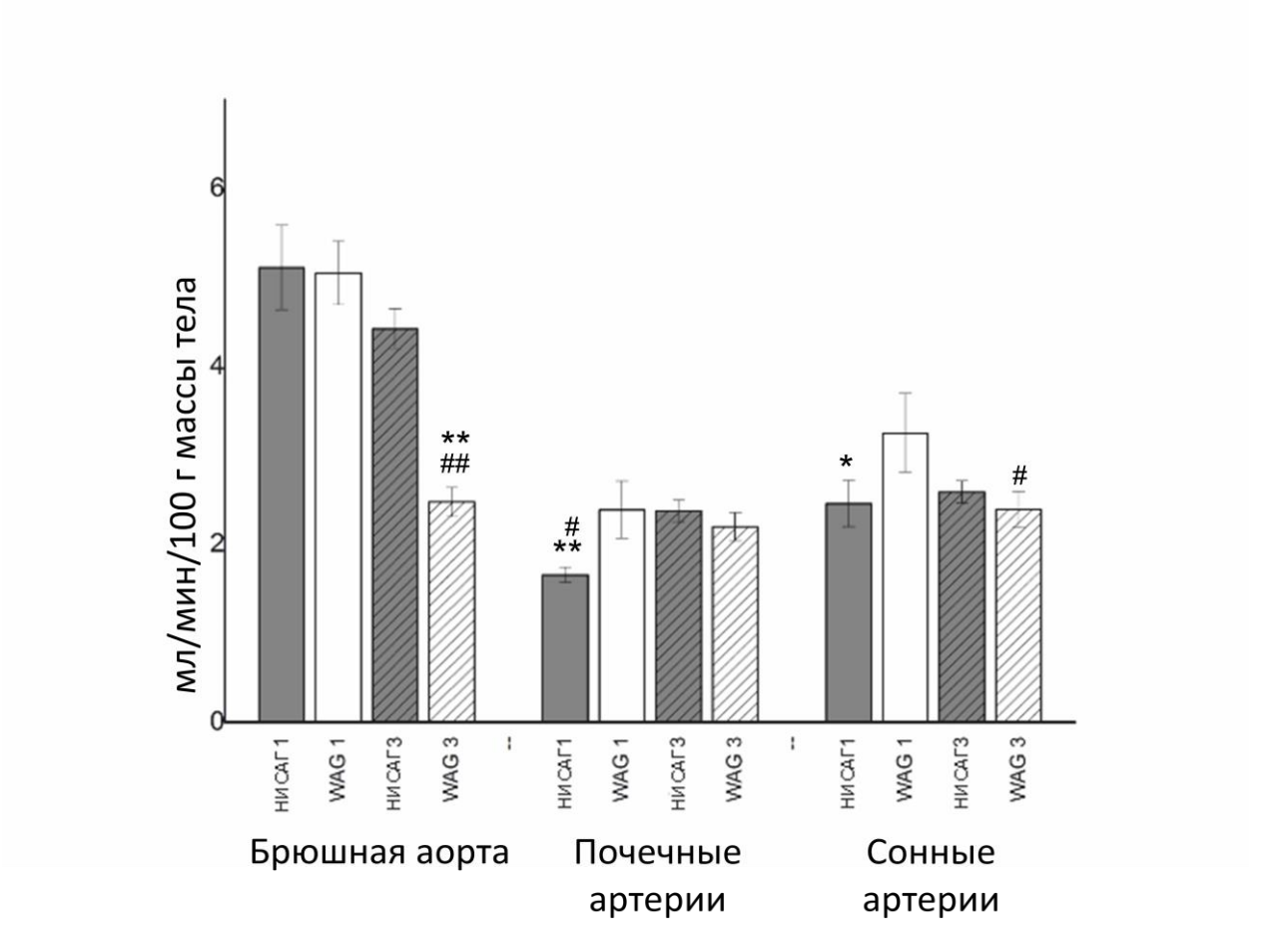


Рис. 3.1. Удельная объёмная скорость кровотока (ОСК) в крупных сосудах самцов крыс линии НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев. Значения ОСК даны в пересчёте на 100 г массы тела.

*** – межлинейные различия в возрастных группах, p<0,01; * – межлинейные различия в возрастных группах, p<0,05.*

– межвозрастные различия для каждой линии, p<0,01; # – межвозрастные различия для каждой линии, p<0,05.

В почечных артериях 1-месячных крыс НИСАГ наблюдалось снижение удельной объёмной скорости кровотока (ОСК), то есть общего кровотока, нормализованного по массе тела, по сравнению с ОСК в почечных артериях 1-месячных крыс WAG (p<0,05), однако в возрасте 3 месяцев межлинейные

различия не были достоверными (см. Рис. 3.1, Табл. 3.3). Также не обнаружено межлинейных различий по удельной ОСК в брюшной аорте у одномесячных крыс, однако в возрасте 3 месяцев у крыс WAG произошло снижение скорости кровотока в брюшной аорте, что привело к появлению статистически достоверного различия по данному параметру крыс WAG с крысами НИСАГ ($p<0,01$), у которых нормализованный по массе тела кровоток в брюшной аорте не менялся с возрастом. Удельный кровоток в сонных артериях крыс НИСАГ увеличивался по мере взросления, но достоверных возрастных отличий выявлено не было, в то время как у крыс WAG отмечено снижение с возрастом. Таким образом, изменения в интенсивности кровоснабжения в онтогенезе крыс линии НИСАГ отличаются от тех, которые имеют место у нормотензивных крыс WAG, что, скорее всего, связано с развитием гипертензивного статуса у крыс НИСАГ.

Табл. 3.3. Результаты однофакторного дисперсионного анализа величины удельной объёмной скорости кровотока в крупных сосудах самцов крыс линии НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев.

Удельная объёмная скорость кровотока (в пересчёте на 100 г массы тела)	Линия		Возраст	
	$F_{1,15}$	p	$F_{1,15}$	p
ОСК в брюшной аорте	**12,74**	**<0,001**	**16,99**	**<0,001**
Суммарная ОСК в почечных артериях	2,65	0,123	1,97	0,18
Суммарная ОСК в сонных артериях	0,92	0,35	2,73	0,12

Полужирным выделены достоверные влияния.

Помимо удельных значений объёмной скорости кровотока, интерес для анализа представляют доли кровотока в бассейнах исследуемых сосудов, приведённые в % от суммарного кровотока по всем исследованным сосудам (далее – суммарная ОСК). Анализируя эти данные, можно судить об интенсивности кровоснабжения того или иного сосудистого бассейна.

Табл. 3.4. Результаты однофакторного дисперсионного анализа значений доли кровотока в бассейнах крупных сосудах самцов крыс линии НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев.

Доля кровотока (в % от суммарной ОСК)	Линия		Возраст	
	$F_{1,15}$	p	$F_{1,15}$	p
Доля ОСК в брюшной аорте	**10,181**	**<0,001**	**20,60**	**<0,001**
Доля ОСК в почечных артериях	**10,231**	**<0,001**	**25,607**	**<0,001**
Доля ОСК в сонных артериях	4,25	0,06	3,36	0,085

Полужирным выделены достоверные влияния.

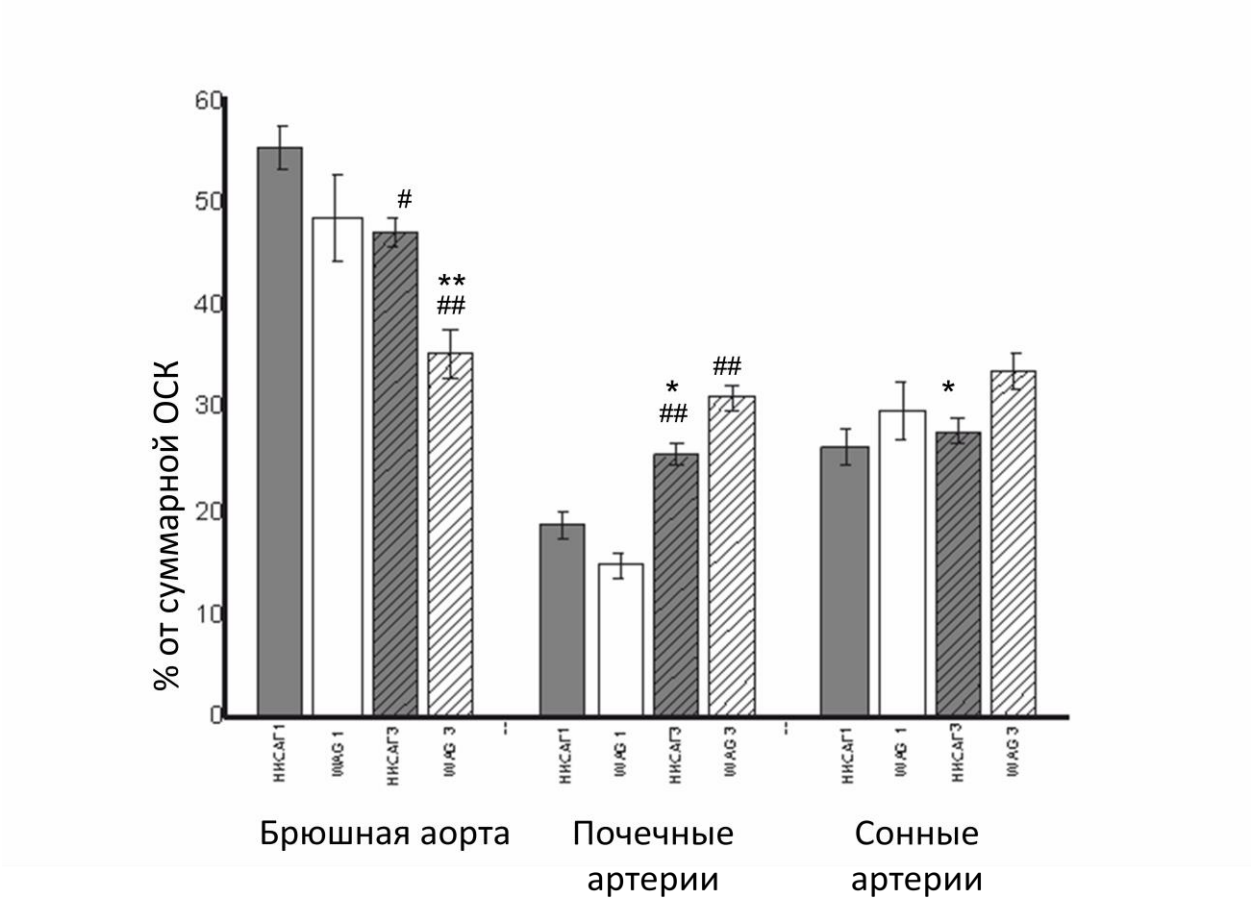


Рис. 3.2. Доля кровотока (в % от суммарной ОСК) в крупных сосудах самцов крыс линии НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев.

*** – межлинейные различия в возрастных группах, p<0,01; * – межлинейные различия в возрастных группах, p<0,05.*

– межвозрастные различия для каждой линии, p<0,01; # – межвозрастные различия для каждой линии, p<0,05.

Доля кровотока, приходящаяся на брюшную аорту, снижается у крыс обеих линий с возрастом, а также понижена у нормотензивных крыс WAG по сравнению с гипертензивными крысами линии НИСАГ. В почечных и сонных артериях наблюдается противоположная зависимость – с возрастом доля кровотока в них увеличивается у животных обеих линий, и в каждом возрасте это увеличение больше у WAG по сравнению с НИСАГ (Рис. 3.2, Табл. 3.4). Таким образом, с возрастом у крыс обеих линий происходит перераспределение доли кровотока в пользу почечных и сонных артерий.

3.2.2. Периферическое сосудистое сопротивление (ПСС)

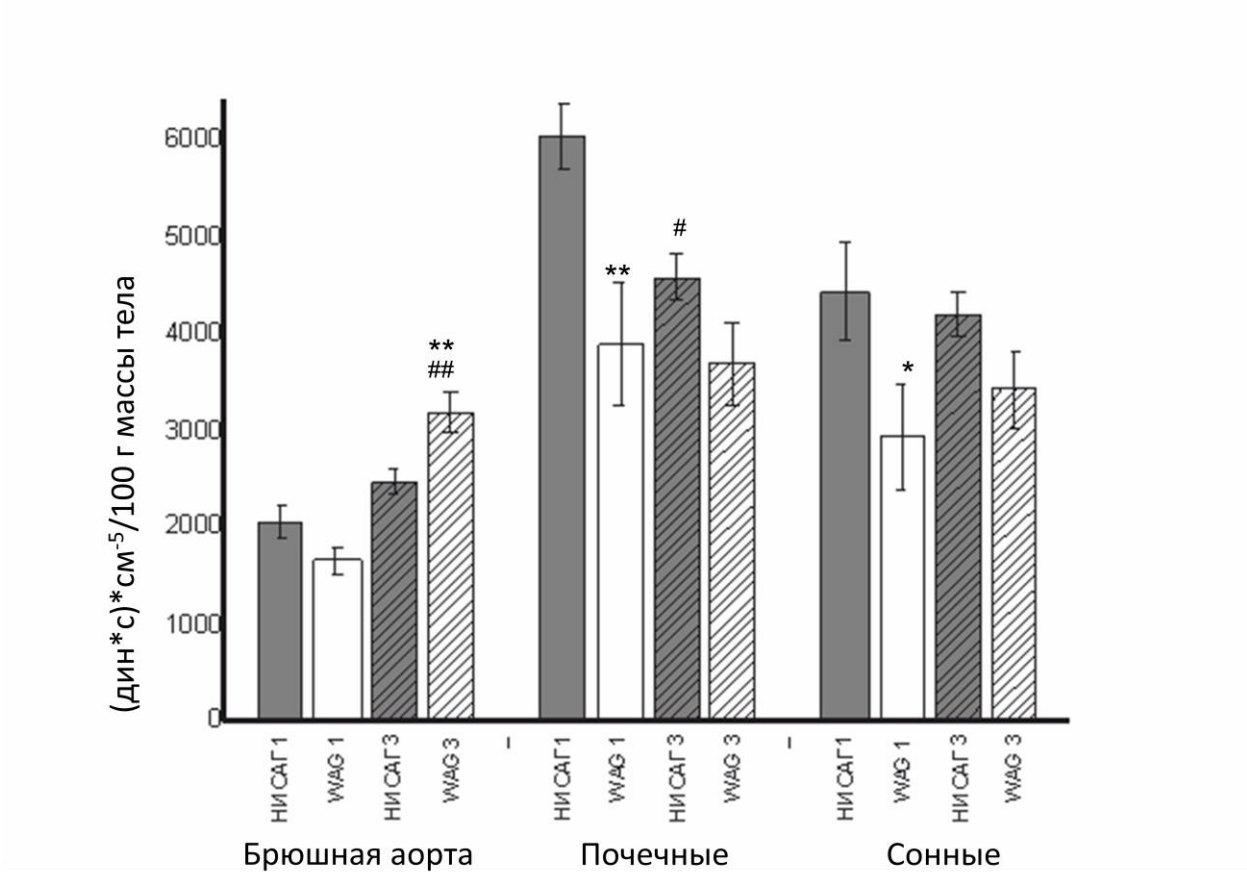


Рис. 3.3. Удельное периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) в бассейнах крупных сосудов самцов крыс линии НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев. Значения ПСС даны в пересчёте на 100 г массы тела.

*** – межлинейные различия в возрастных группах, p<0,01; * – межлинейные различия в возрастных группах, p<0,05.*

– межвозрастные различия для каждой линии, p<0,01; # – межвозрастные различия для каждой линии, p<0,05.

В бассейне сонных артерий крыс НИСАГ, так же, как и в почечных артериях обеих линий, с возрастом величина удельного ПСС снижается, при этом оставаясь повышенной у НИСАГ по отношению к WAG. Только в бассейне брюшной аорты трёхмесячных крыс WAG наблюдается повышение значения удельного ПСС не только с возрастом, но и по сравнению с НИСАГ (Рис. 3.3, Табл. 3.5).

Табл. 3.5. Результаты однофакторного дисперсионного анализа удельного периферического сосудистого сопротивления в бассейнах крупных сосудов самцов крыс линии НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев.

Удельное периферическое сосудистое сопротивление (в пересчёте на 100 г массы тела)	Линия		Возраст	
	$F_{1,15}$	p	$F_{1,15}$	p
ПСС в брюшной аорте	1,557	0,23	**25,38**	**<0,001**
Суммарное ПСС в почечных артериях	**13,42**	**0,02**	3,97	0,064
Суммарное ПСС в сонных артериях	**5,26**	**0,036**	0,13	0,73

Полужирным выделены достоверные влияния.

3.3. Метаболические изменения в префронтальной коре головного мозга и гипоталамусе крыс линий НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев

3.3.1. Метаболические изменения в префронтальной коре головного мозга крыс линий НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев

Дисперсионный анализ уровней метаболитов в коре головного мозга крыс НИСАГ и WAG не выявил достоверных различий, обусловленных влиянием фактора линии на сопутствующие взрослению изменения уровней метаболитов (Табл. 3.6). Фактор возраста, однако, оказывал достоверное влияние на повышение содержания креатина и фосфокреатина в коре головного мозга у трёхмесячных крыс WAG ($F_{1,15}=7,16$; $p<0,05$).

Табл. 3.6. Индивидуальные значения уровней метаболитов (в % от общего содержания всех исследуемых метаболитов) в префронтальной коре головного мозга крыс НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 мес.

Метаболиты в префронтальной коре	НИСАГ 1 месяц	НИСАГ 3 месяца	WAG 1 месяц	WAG 3 месяца
NAA %	17.59±1.07	17.28±0.47	16.28±0.74	19.73±1.14
GABA %	6.33±1.40	4.02±0.85	6.00±0.62	3.82±1.41
Ala %	5.50±1.38	5.99±1.59	5.79±1.64	5.51±1.26
Asp %	0.16±0.06	0.25±0.10	0.26±0.16	0.32±0.21
Cho %	0.90±0.15	0.91±0.21	0.69±0.15	1.09±0.38
Cr+PCr %	11.85±0.99	13.15±0.75	11.98±0.89	15.70±0.61#
Glu+Gln %	15.63±1.59	16.64±1.65	13.78±1.17	17.20±1.02
Ins %	4.39±0.94	7.47±2.15	5.49±1.80	8.11±1.62
Tau %	4.82±0.33	3.69±0.56	3.83±0.53	4.17±0.44
Gly %	13.95±2.61	13.89±3.11	15.06±3.37	10.53±3.65
Lac %	6.09±1.32	7.34±1.62	8.51±1.90	6.27±1.62
PEA %	12.79±1.59	9.36±1.29	12.33±2.29	7.54±2.19

*** – межлинейные различия в возрастных группах, p<0,01; * – межлинейные различия в возрастных группах, p<0,05.*

– межвозрастные различия для каждой линии, p<0,01; # – межвозрастные различия для каждой линии, p<0,05.

NAA – N-ацетиласпартат; GABA – гамма-аминомасляная кислота; Ala – аланин; Asp – аспартат; Cho – холиновые соединения; Cr и PCr – креатин и фосфокреатин; Glu и Gln – глутамат и глутамин; Ins – мио-инозитол; Tau, таурин;Gly – глицин; Lac, лактат; PEA – фосфорилэтаноламин.

3.3.2. Метаболические изменения в гипоталамусе крыс линий НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев

Дисперсионный анализ уровней метаболитов в гипоталамусе крыс НИСАГ и WAG выявил достоверное влияние фактора возраста на содержание ГАМК и фосфорилэтаноламина, а также фактора линии на концентрацию холиновых соединений (Табл. 3.7, 3.8).

Post-hoc анализ с применением критерия Фишера обнаружил достоверное (p<0,01) снижение концентрации ГАМК в гипоталамусе крыс линии НИСАГ с возрастом. Уровень холина у крыс линии НИСАГ достоверно повышен при сравнении с WAG в возрасте 1 месяца (p<0,01), однако в трёхмесячном возрасте содержание холина в гипоталамусе крыс НИСАГ снижается (p<0,05). Уровень фосфорилэтаноламина в гипоталамусе крыс линии НИСАГ повышается с возрастом почти в два раза (p<0,05).

Табл. 3.7. Результаты однофакторного анализа содержания метаболитов в гипоталамусе самцов крыс линии НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев.

Метаболиты в гипоталамусе	Линия		Возраст	
	$F_{1,15}$	p	$F_{1,15}$	p
Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)	0,35	0,56	**7,19**	**0,016**
Холиновые соединения	**10,30**	**0,005**	1,92	0,18
Фосфорилэтаноламин	2,47	0,13	**8,61**	**0,097**

Полужирным выделены достоверные влияния.

Табл. 3.8. Индивидуальные значения уровней метаболитов (в % от общего содержания всех исследуемых метаболитов) в гипоталамусе крыс НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 мес.

Метаболиты в гипоталамусе	НИСАГ 1 месяц	НИСАГ 3 месяца	WAG 1 месяц	WAG 3 месяца
NAA %	11.65±0.51	10.94±0.80	12.94±0.83	13.48±1.89
GABA %	4.80±0.96	1.34±0.65##	3.32±0.71	2.16±0.92*
Ala %	6.42±1.39	2.96±0.82	3.83±1.24	3.62±1.27
Asp %	3.99±1.36	1.43±0.43	2.29±1.21	1.02±0.49
Cho %	2.16±0.29	1.65±0.29	1.08±0.23**	0.79±0.31*
Cr+PCr %	12.21±1.09	14.73±1.36	12.76±1.06	12.19±1.47
Glu+Gln %	19.06±1.35	25.24±2.65	19.63±1.89	20.99±2.13
Ins %	10.63±2.30	10.94±1.97	11.38±2.31	11.90±2.11
Tau %	2.33±0.53	2.81±0.63	3.59±1.01	1.43±0.56
Gly %	12.57±3.58	9.43±3.70	10.63±3.69	11.13±4.32
Lac %	5.94±1.15	3.68±1.40	5.01±1.65	2.36±1.00
PEA %	8.24±2.29	14.87±2.37#	13.55±2.07	18.93±3.05

*** – межлинейные различия в возрастных группах, p<0,01; * – межлинейные различия в возрастных группах, p<0,05.*

– межвозрастные различия для каждой линии, p<0,01; # – межвозрастные различия для каждой линии, p<0,05.

NAA – N-ацетиласпартат; GABA – гамма-аминомасляная кислота; Ala – аланин; Asp – аспартат; Cho – холиновые соединения; Cr и PCr – креатин и фосфокреатин; Glu и Gln – глутамат и глутамин; Ins – мио-инозитол; Tau, таурин;Gly – глицин; Lac, лактат; PEA – фосфорилэтаноламин.

3.4. Изучение корреляций между гемодинамическими параметрами и нейрохимическими характеристиками мозга

Общий корреляционный анализ (методом Спирмена) позволил выявить некоторые взаимосвязи между исследуемыми характеристиками гемодинамики и нейрометаболизма.

Сисолическое АД имеет положительную корреляцию с содержанием холиновых соединений в гипоталамусе (который, в свою очередь, ассоциирован с тормозными влияниями, опосредованными ГАМК), а также отрицательную корреляцию с уровнем аспартата в коре головного мозга, который связан с показателями активности энергетических процессов – N-ацетиласпартатом и креатином (Рис. 3.4).

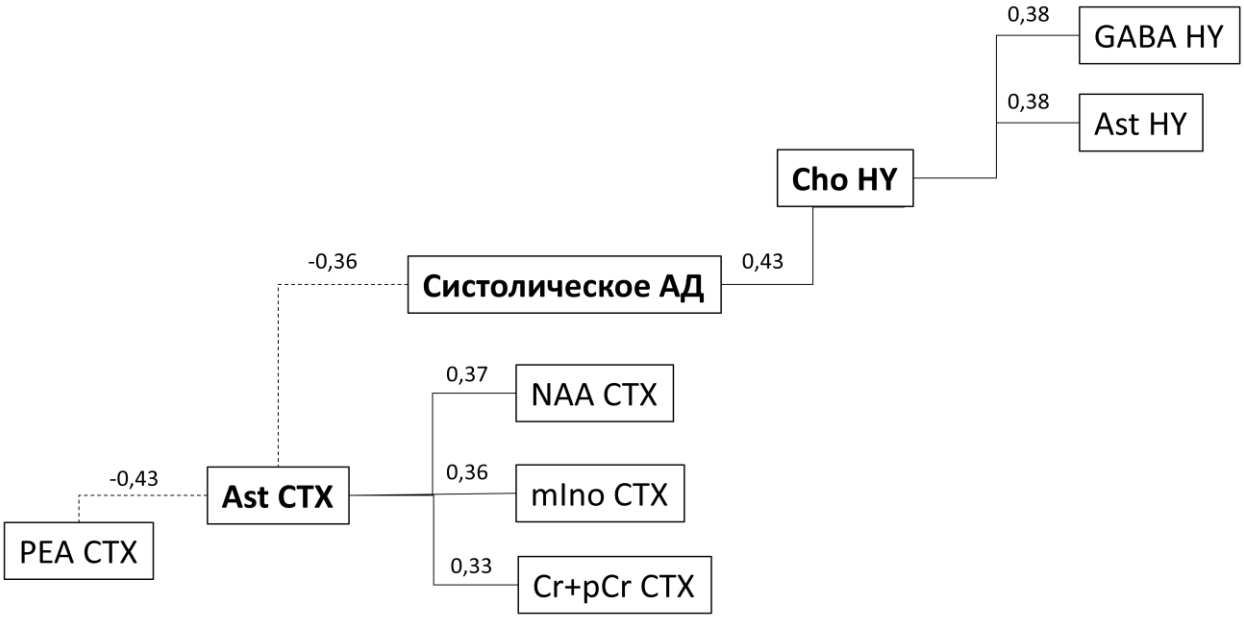


Рис. 3.4. Корреляционные взаимосвязи между величиной систолического АД и уровнями метаболитов в коре головного мозга и гипоталамусе самцов крыс НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев. Приведены статистически значимые корреляции (с коэффициентами вдоль соответствующих линий), сплошной линией обозначены положительные корреляции, пунктирной – отрицательные.

Метаболиты коры головного мозга: Ast CTX – аспартат; NAA CTX – N-ацетиласпартат; mIno CTX – мио-инозитол; Cr+pCr CTX – креатин и фосфокреатин; PEA CTX – фосфорилэтаноламин. Метаболиты гипоталамуса: Cho HY – холиновые соединения; GABA HY – ГАМК; Ast HY – аспартат.

Диастолическое АД также имеет положительную корреляцию с уровнем холиновых соединений и лактата в гипоталамусе, отрицательно коррелирует с уровнями креатина и фосфокреатина в коре головного мозга (Рис. 3.5).

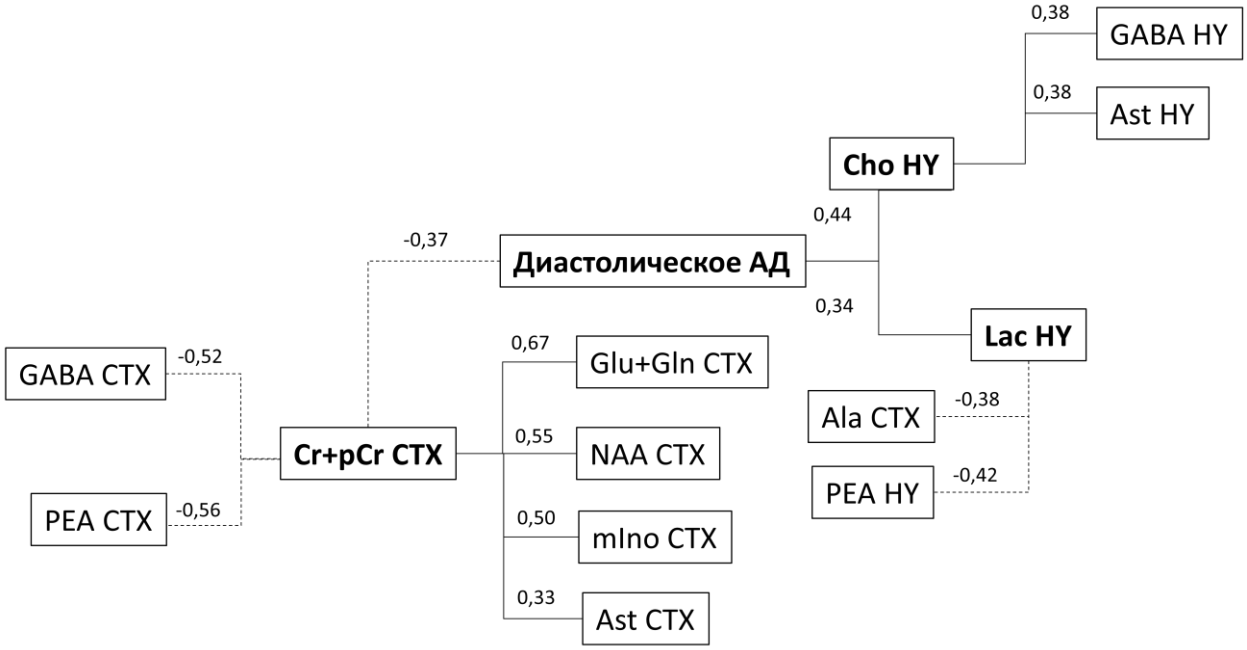


Рис. 3.5. Корреляционные взаимосвязи между величиной диастолического АД и уровнями метаболитов в коре головного мозга и гипоталамусе самцов крыс НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев. Приведены статистически значимые корреляции (с коэффициентами вдоль соответствующих линий), сплошной линией обозначены положительные корреляции, пунктирной – отрицательные.

Метаболиты коры головного мозга: Cr+pCr CTX – креатин и фосфокреатин; Glu+Gln CTX – глутамат и глутамин; NAA CTX – N-ацетиласпартат; mIno CTX – мио-инозитол; Ast CTX – аспартат; GABA CTX – гамма-аминомасляная кислота; PEA CTX – фосфорилэтаноламин; Ala CTX – аланин.

Метаболиты гипоталамуса: Cho HY – холиновые соединения; GABA HY – ГАМК; Ast HY – аспартат; Lac HY – лактат; PEA HY -- фосфорилэтаноламин.

Скорость кровотока в почечных артериях имеет положительную корреляцию с уровнем возбуждающего нейромедиатора глутамата в гипоталамусе, который, в свою очередь, положительно коррелирует с креатином и фосфокреатином гипоталамуса и глутаматом в коре головного мозга. Также для величины скорости кровотока в почечных артериях обнаружена отрицательная корреляция с холином и ГАМК в гипоталамусе (Рис. 3.6).

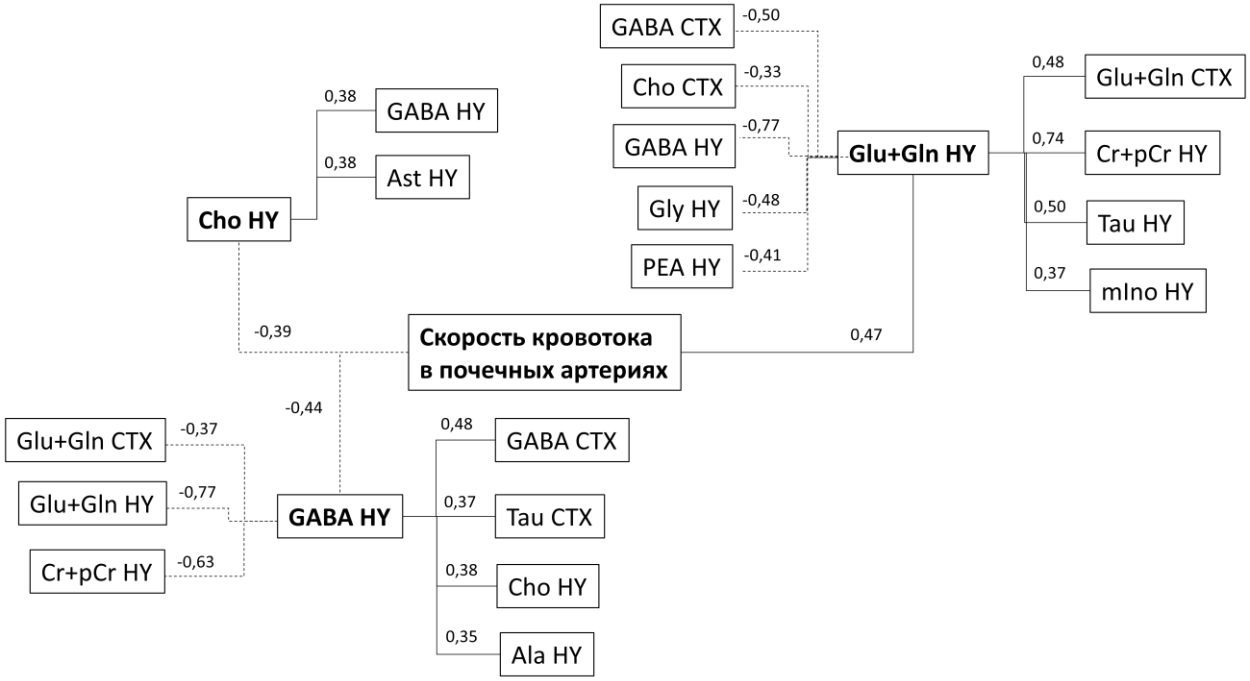


Рис. 3.6. Корреляционные взаимосвязи между величиной объёмной скорости кровотока в почечных артериях и уровнями метаболитов в коре головного мозга и гипоталамусе самцов крыс НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев. Приведены статистически значимые корреляции (с коэффициентами вдоль соответствующих линий), сплошной линией обозначены положительные корреляции, пунктирной – отрицательные.

Метаболиты коры головного мозга: Glu+Gln CTX – глутамат и глутамин; GABA CTX – гамма-аминомасляная кислота; Cho CTX – аланин; Tau CTX – таурин.

Метаболиты гипоталамуса: Cho HY – холиновые соединения; GABA HY – гамма-аминомасляная кислота; Glu+Gln HY – глутамат и глутамин; Cr+pCr HY – креатин и фосфокреатин;Gly HY – глицин; Tau HY – таурин; mIno HY – мио-инозитол; Ast HY – аспартат; PEA HY – фосфорилэтаноламин; Ala HY – аланин.

Величина сопротивления кровотоку в бассейне почечных артерий положительно коррелирует с холином и ГАМК в гипоталамусе, и отрицательно – с глутаматом в ипоталамусе и креатином в коре головного мозга (Рис. 3.7).

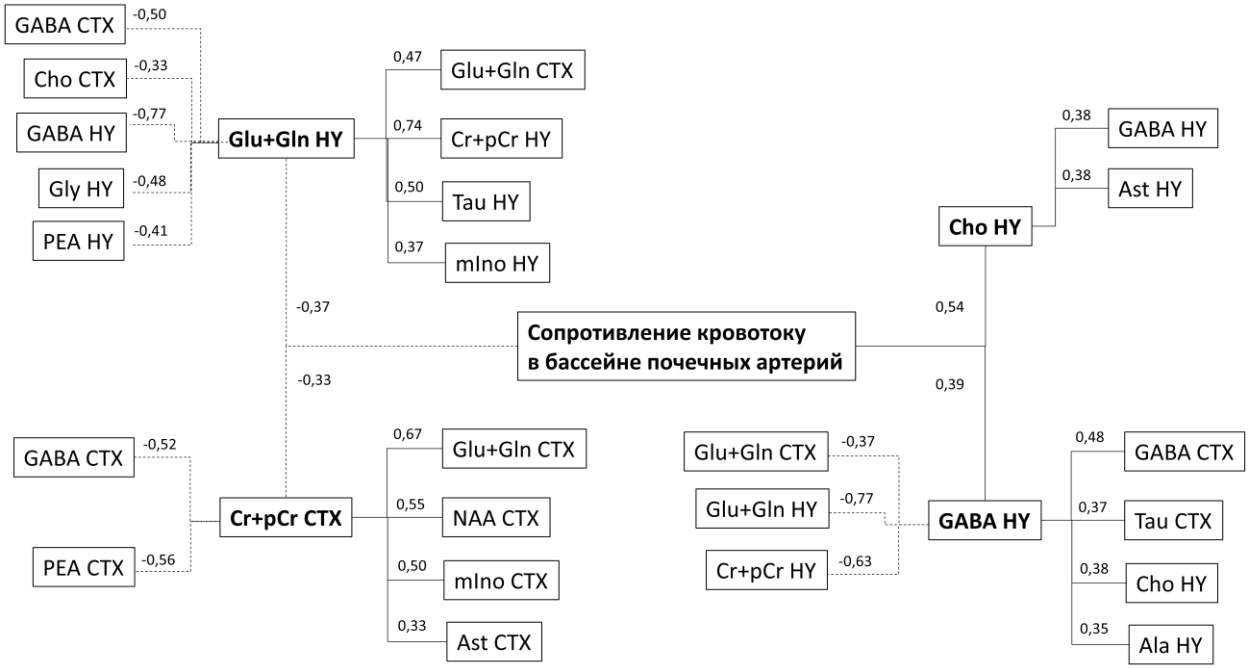


Рис. 3.7. Корреляционные взаимосвязи между величиной сопротивления кровотоку в бассейне почечных артерий и уровнями метаболитов в коре головного мозга и гипоталамусе самцов крыс НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев. Приведены статистически значимые корреляции (с коэффициентами вдоль соответствующих линий), сплошной линией обозначены положительные корреляции, пунктирной – отрицательные.

Метаболиты коры головного мозга: Cr+pCr CTX – креатин и фосфокреатин; Glu+Gln CTX – глутамат и глутамин; NAA CTX – N-ацетиласпартат; mIno CTX – мио-инозитол; Ast CTX – аспартат; GABA CTX – гамма-аминомасляная кислота; PEA CTX – фосфорилэтаноламин; Ala CTX – аланин; Cho CTX – аланин; Tau CTX – таурин.

Метаболиты гипоталамуса: Cho HY – холиновые соединения; GABA HY – гамма-аминомасляная кислота; Glu+Gln HY – глутамат и глутамин; Cr+pCr HY – креатин и фосфокреатин; Gly HY – глицин; Tau HY – таурин; mIno HY – мио-инозитол; Ast HY – аспартат; PEA HY – фосфорилэтаноламин; Ala HY – аланин.

Далее в скобках приведены статистически значимые коэффициенты корреляции ($p<0,05$).

Так, систолическое и диастолическое АД положительно коррелировали с содержанием холина в гипоталамусе (коэффициенты корреляции 0,43 и 0,44, соответственно). Масса тела имела положительную корреляцию с содержанием фосфорилэтаноламина гипоталамуса ($r=0,36$), и отрицательную – с ГАМК ($r=-0,39$) и лактатом ($r=-0,40$) в гипоталамусе. Удельная объёмная скорость кровотока в брюшной аорте показала положительную корреляцию с уровнем лактата в гипоталамусе ($r=0,36$).

Удельная объёмная скорость кровотока в бассейне почечных артерий положительно коррелировала с содержанием глутамата в гипоталамусе ($r=0,47$), и отрицательно – с уровнем ГАМК и холиновых соединений в гипоталамусе ($r=-0,44$ и $r=-0,39$, соответственно). Удельное периферическое сопротивление в бассейне почечных артерий положительно коррелировало с ГАМК в гипоталамусе ($r=0,39$) и холином в гипоталамусе ($r=0,54$), и отрицательно – с креатином в префронтальной коре ($r=0,33$) и глутаматом в гипоталамусе ($r=0,37$).

Кроме того, наблюдаются положительные корреляции метаболитов, отражающих активность энергетических процессов в мозге (N-ацетиласпартат, креатин и фосфокреатин), с возбуждающими нейромедиаторами (глутамат), причем как в пределах каждой изученной области головного мозга, так и при сопоставлении метаболитов префронтальной коры и гипоталамуса: например, глутамат гипоталамуса коррелирует не только с креатином в гипоталамусе ($r=0,74$), но и с глутаматом в коре головного мозга ($r=0,48$). Аналогичные взаимосвязи, только с отрицательными коэффициентами корреляций, обнаружены для тормозных нейромедиаторов: ГАМК в гипоталамусе имеет положительную корреляцию с ГАМК в коре головного мозга ($r=0,48$), и отрицательную – с глутаматом в коре ($r=-0,37$) и гипоталамусе ($r=-0,77$).

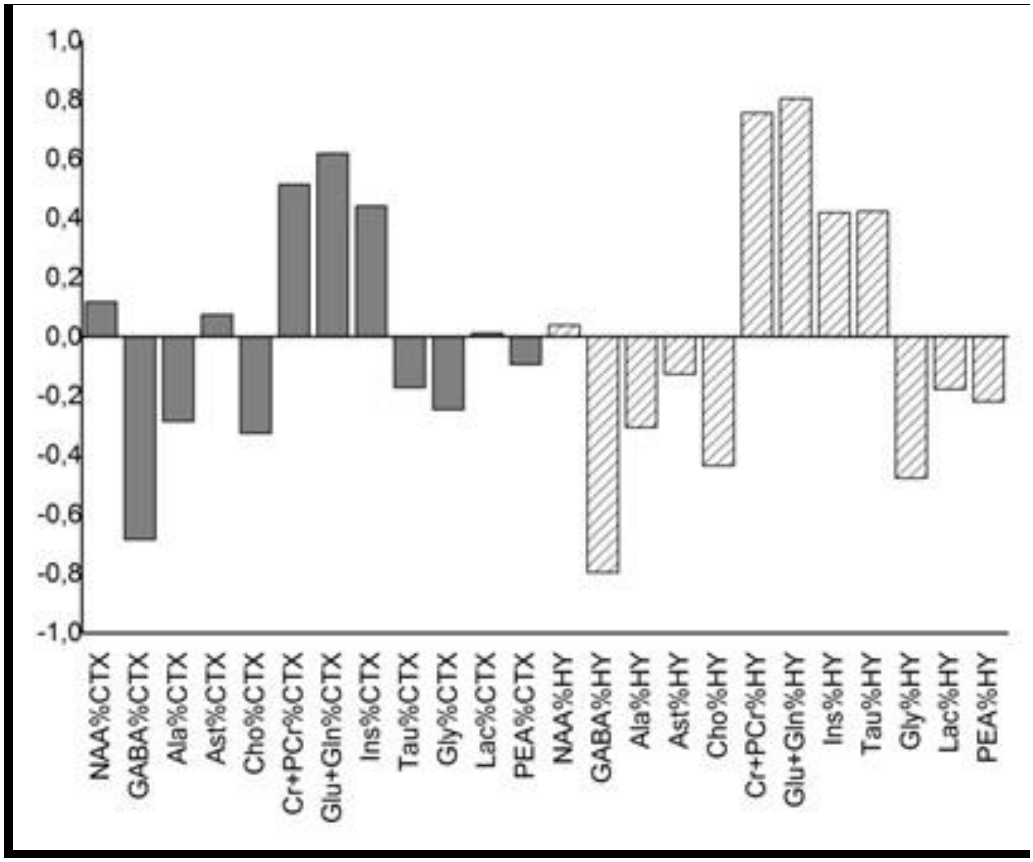
3.5. Анализ распределения метаболитов в префронтальной коре головного мозга и гипоталамусе крыс линий НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев

Анализ данных по распределению метаболитов в головном мозге исследуемых животных методом главных компонент выявил три основных фактора (оси), в совокупности отвечающих за 43,7% общей вариации уровней метаболитов.

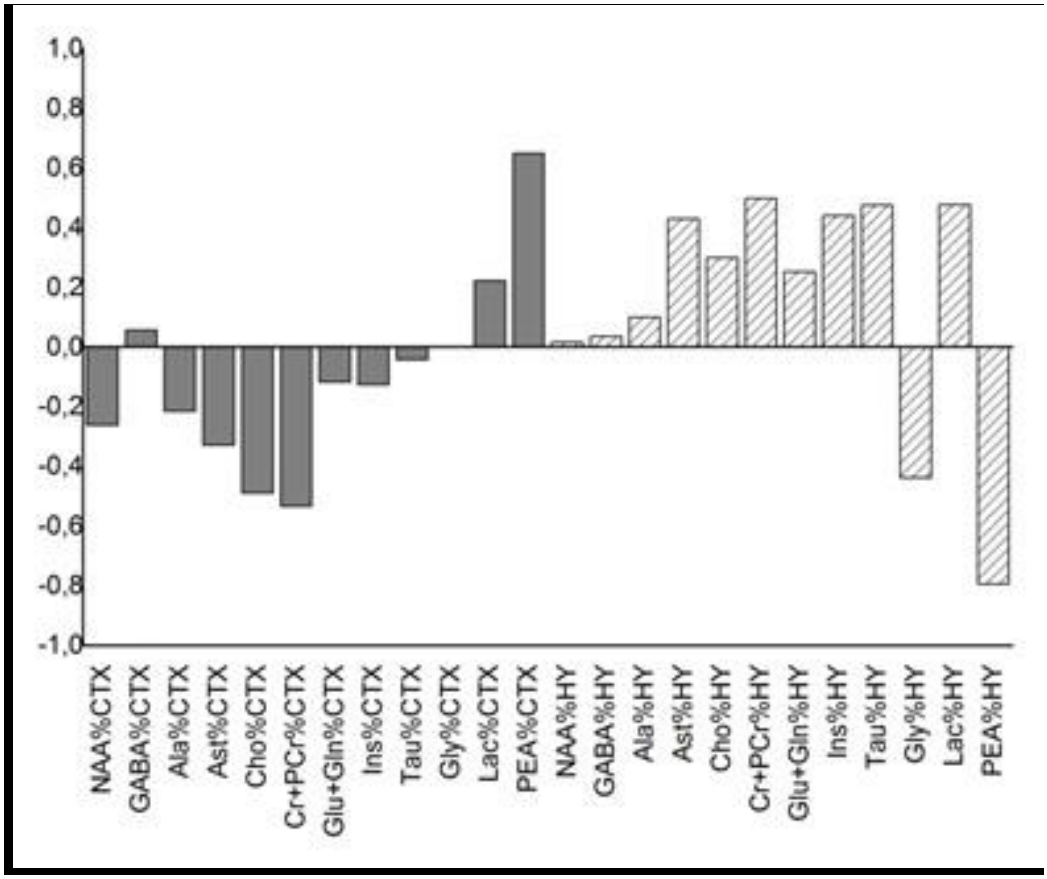
Первый фактор (компонента) берёт на себя 18,0% общей дисперсии уровней метаболитов в исследуемых отделах головного мозга крыс НИСАГ и WAG. (Рис. 3.8-А). Максимальные положительные нагрузки на эту компоненту, как в коре головного мозга, так и в гипоталамусе, дают креатин и глутамат, максимальную отрицательную – ГАМК. На основании этого можно предположить, что положительная часть данной компоненты соответствует преобладанию возбуждающих нейромедиаторов (глутамат) и активации энергетических процессов (креатин), отрицательная сопряжена с активностью тормозящих медиаторов (ГАМК).

Второй фактор (компонента) берёт на себя 15,2% дисперсии исследуемых признаков (Рис. 3.8-Б). Максимальные значения нагрузок обнаружены для фосфорилэтаноламина, причём в коре головного мозга это значение положительно, а в гипоталамусе отрицательно. Также наблюдается положительный вклад в данную компоненту возбуждающих влияний метаболитов в гипоталамусе и отрицательный вклад возбуждающих влияний в коре головного мозга.

По значениям нагрузок значений исследуемых метаболитов первую компоненту можно обозначить как соотношение процессов возбуждения и торможения в головном мозге, а вторая компонента свидетельствует о различиях в распределении возбудительных и тормозных процессов в коре и гипоталамусе (региональная специфичность по отделам мозга).



А.



Б.

Рис. 3.8. Характеристика первой и второй компоненты, отражающих 33,18% дисперсии уровней метаболитов в коре головного мозга и гипоталамусе крыс НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 мес.

А – нагрузки уровней отдельных метаболитов на первую компоненту;

Б – нагрузки уровней отдельных метаболитов на вторую компоненту;

CTX – кора головного мозга, HY – гипоталамус; NAA – N-ацетиласпартат; GABA – гамма-аминомасляная кислота; Ala – аланин; Asp – аспартат; Cho – холиновые соединения; Cr и PCr – креатин и фосфокреатин; Glu и Gln – глутамат и глутамин; Ins – мио-инозитол; Tau, таурин;Gly – глицин; Lac, лактат; PEA – фосфорилэтаноламин.

Распределение крыс в координатах первой и второй компонент показывает, что по первой компоненте животные кластеризуются по возрасту, а по второй компоненте – по генотипу (Рис. 3.9). При сравнении расположения 1-месячных и 3-месячных крыс линии НИСАГ в координатах первой компоненты критерий хи-квадрат равнялся 9,90 ($p<0,01$). При сравнении расположения 3-месячных крыс НИСАГ и WAG в координатах второй компоненты критерий хи-квадрат составил 4,22 ($p<0,05$).

Таким образом, можно заключить, что с возрастом у крыс НИСАГ и WAG происходит усиление возбуждающих влияний над тормозными, а также активация энергетических процессов в коре головного мозга и гипоталамусе. У крыс WAG, в отличие от крыс НИСАГ, наблюдается преобладание энергетической активности и возбуждающих влияний в коре головного мозга, и это различие усиливается с возрастом. У гипертензивных крыс НИСАГ заметно преобладает активность гипоталамуса по сравнению с корой, в то время как у нормотензивных крыс WAG возбуждающие влияния в гипоталамусе, напротив, ослабевают с возрастом. Такое различие в соотношении возбуждающих и тормозных процессов в гипоталамусе можно связать с развитием и поддержанием у крыс линии НИСАГ повышенного нейроэндокринного тонуса и гипертензивного статуса.

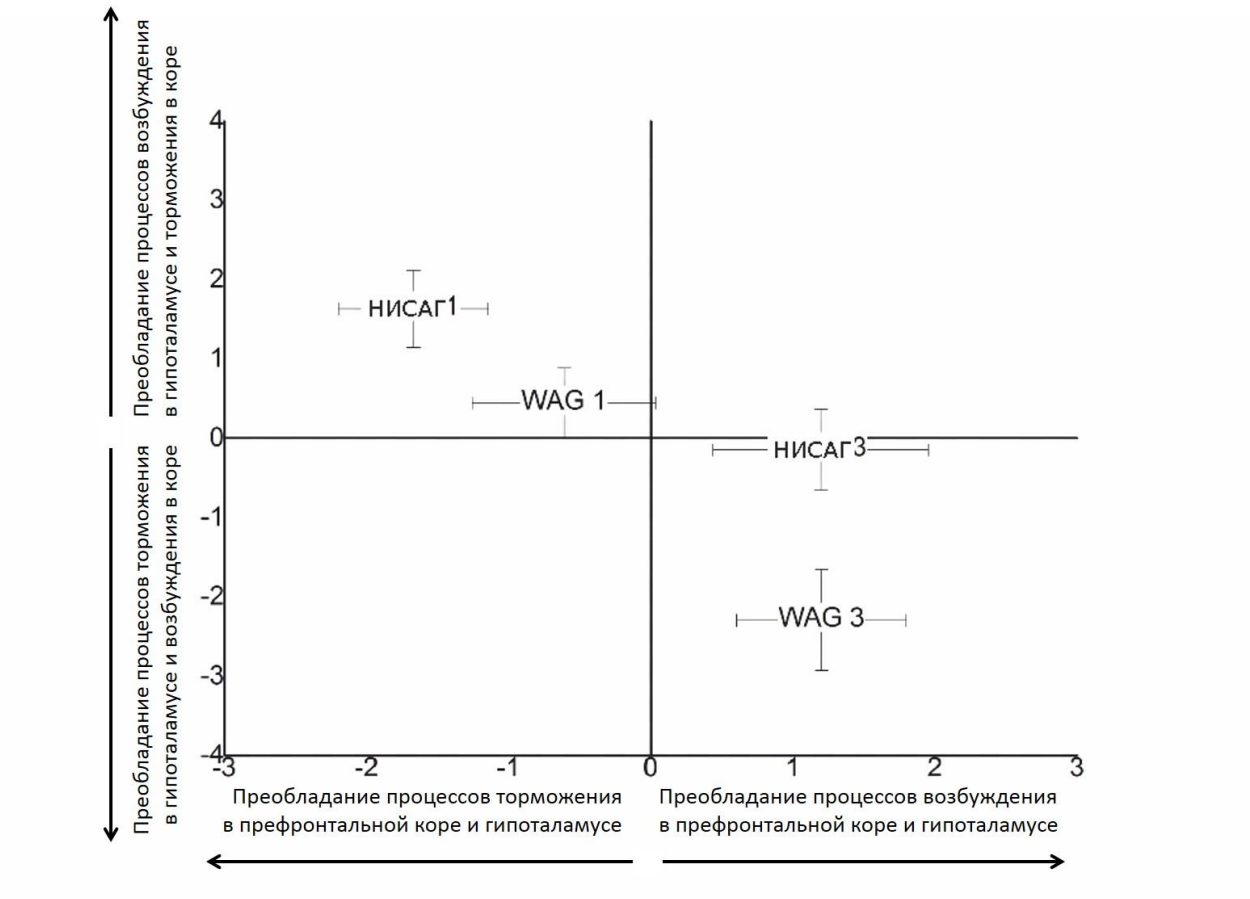


Рис. 3.9. Распределение собственных средних значений, характеризующих распределение крыс линии НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 месяцев в координатах первой и второй компонент. Данные представлены в виде Mean ± SEM.

НИСАГ 1 – одномесячные крысы линии НИСАГ;

НИСАГ 3 – трехмесячные крысы линии НИСАГ;

WAG 1 - одномесячные крысы линии WAG;

WAG 3 - трехмесячные крысы линии WAG.

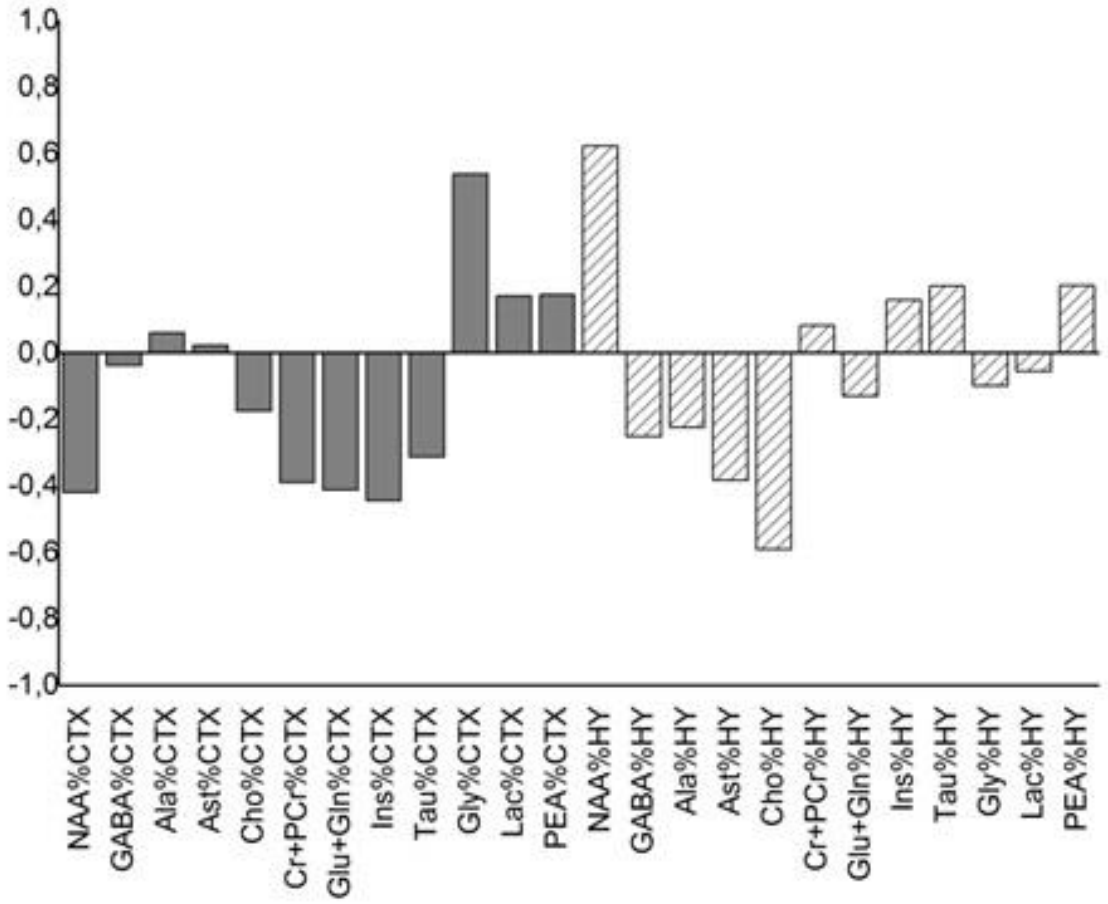


Рис. 3.10. Нагрузки уровней отдельных метаболитов на третью компоненту, отражающую 10,50% дисперсии уровней метаболитов в коре головного мозга и гипоталамусе крыс НИСАГ и WAG в возрасте 1 и 3 мес.

CTX – кора головного мозга, HY – гипоталамус; NAA – N-ацетиласпартат; GABA – гамма-аминомасляная кислота; Ala – аланин; Asp – аспартат; Cho – холиновые соединения; Cr и PCr – креатин и фосфокреатин; Glu и Gln – глутамат и глутамин; Ins – мио-инозитол; Tau, таурин; Gly – глицин; Lac, лактат; PEA – фосфорилэтаноламин.

Третья компонента, отражающая 10,5% изменчивости уровней метаболитов головного мозга, трудно поддаётся анализу с точки зрения установления связи с какими-либо физиологическими процессами. В целом из распределения нагрузок метаболитов на данную компоненту можно сделать вывод, что она в некоторой мере дополняет две предыдущие компоненты (Рис. 3.10).

4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Перераспределение доли кровотока, рассчитанной в процентах к суммарному, в пользу бассейнов почечных и сонных артерий происходит с возрастом у крыс обеих линий, что, по всей видимости, связано с увеличением массы тканей и органов, получающих кровоснабжение от этих сосудов. Соотношение величин кровотока в пересчёте на 100 г массы тела у нормотензивных и гипертензивных крыс с возрастом изменяется иначе.

Так, в то время как нормализованный по массе тела кровоток в сонных артериях крыс НИСАГ незначительно увеличивается с возрастом, у крыс WAG с возрастом он достоверно снижается. Таким образом, кровоснабжение бассейна сонных артерий у крыс линии НИСАГ в возрасте трёх месяцев оказывается более значительным, чем у крыс WAG того же возраста.

Как правило, хроническая артериальная гипертензия в конечном итоге приводит к ухудшению мозгового кровообращения (Ганнушкина, Лебедева, 1987; Суслина и др., 2006). Основную роль в развитии таких патологий, как цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, артериальная гипертензия, отводят дисфункции эндотелия сосудов, приводящей к снижению эластичности стенки и ухудшению кровоснабжения (Беленков и др., 2001; Машин и др., 2009).

Однако, на ранних стадиях развития АГ заметных изменений в кровоснабжении головного мозга не наблюдается, хотя обнаруживаются ранние нарушения эластических свойств стенки сосудов: у молодых пациентов с АГ (средний возраст около 20 лет) показатели скорости кровотока и сосудистого сопротивления в общих сонных, плечевых и лучевых артериях не отличались от таковых у представителей контрольной группы, однако прирост модуля упругости стенки общих сонных артерий при физической нагрузке был меньше у группы гипертензивных пациентов. Также начальная стадия развития АГ сопровождалась увеличением скорости распространения пульсовой волны по аорте, что может служить косвенным

доказательством раннего изменения эластичности стенки аорты, что сказывается на её растяжимости (Сторожаков и др., 2005).

При исследовании более разновозрастной выборки больных артериальной гипертензией (от 30 до 62 лет) наблюдалось повышение МОС ($p<0,05$) при неизменном значении ОПС. По всей видимости, повышение АД в данном случае происходило за счёт увеличения объёма циркулирующей крови и производительности сердца. При этом по мере роста АД расширялся диаметр общих сонных артерий, увеличивались жёсткость и толщина сосудистой стенки, уменьшались её эластичность и увеличивалось напряжение сдвига (shear stress) на эндотелии (Мельникова и др., 2009). Известно, что увеличение напряжения сдвига на эндотелии активирует синтез оксида азота, оказывающего сосудорасширяющее действие (Мелькумянц и др., 1992). Соответственно, снижение синтеза оксида азота приводит к нарушению выхода Ca^{2+} из гладкомышечных клеток, что повышает их тонус и увеличивает толщину стенки сосуда (Грибкова и др., 2002). Однако этот механизм приводит к сужению просвета средних и мелких артерий. Общие сонные артерии являются крупными сосудами эластического типа, повышение жёсткости стенки в сочетании с повышением АД не позволяет эффективно сократить просвет сосудов, хотя утолщение стенки всё же происходило.

Оксид азота играет роль в развитии артериальной гипертензии у крыс линии НИСАГ: уровень его синтеза снижен у крыс НИСАГ по сравнению с нормотензивными крысами Вистар, межлинейные различия исчезают лишь к 19-й неделе жизни (5 месяцев). Длительное введение темпола, препарата, облегчающего биодоступность оксида азота, крысам линии НИСАГ в течение двух месяцев (от 4 до 12 недель жизни), привело к достоверному снижению как базального уровня АД, так и АД при стрессе (Булыгина и др., 2005). Факт развития окислительного стресса у крыс НИСАГ также подтверждается данными о сниженном содержании в крови восстановленных тиолов и ослабления активности супероксидисмутазы (Yelinova et al., 1999).

Темпол также оказывал гипотензивное действие в исследованиях на других моделях АГ: у крыс линии SHR приём темпола привёл не только к уменьшению базального уровня АД, но и к снижению активности почечных симпатических нервов (Shokoji et al., 2003), у крыс линии DOCA-salt с солезависимой АГ темпол также снижал уровень АД и уменьшал напряжение аортальных клапанов (Ghosh et al., 2004).

Также существуют исследования, в рамках которых проводился сравнительный анализ гемодинамических изменений при различных видах гипертонической болезни. Было обнаружено, что при эссенциальной артериальной гипертензии кровенаполнение головного мозга повышено по сравнению с пациентами с почечной АГ, при этом нарушен венозный отток от полушарий мозга (Казбекова и др., 2016).

У гипертензивных крыс линии НИСАГ, в отличие от нормотензивных крыс линии WAG, не наблюдается возрастного снижения кровотока (нормализованного по массе тела) в общих сонных артериях. При этом диаметр сосудов у крыс НИСАГ и WAG в возрасте 3 месяцев не различается. Литературные данные свидетельствуют о том, что у крыс НИСАГ развивается окислительный стресс, и эти данные, по сути, противоречат наблюдаемым изменениям кровотока по сонным артериям. Объяснение причин повышения кровотока в сонных артериях крыс НИСАГ может лежать в данных, полученных при МРТ-спектроскопии. Эти данные свидетельствуют, что у крыс линии НИСАГ по мере взросления увеличивается энергетическая активность гипоталамуса, увеличивается доля возбуждающих нейромедиаторов. Можно предположить, что повышенный кровоток в общих сонных артериях взрослых крыс НИСАГ призван обеспечить повышенную функциональную активность и энергетические траты гипоталамуса. Известно, что мозг является одной из самых энергоемких структур – при массе составляющей не более 2% от массы тела на его работу расходуется около 20% генерируемой организмом энергии. У крыс линии НИСАГ в гипоталамусе была обнаружена повышенная

экспрессия 18 дифференциально экспрессирующихся генов, ассоциированных с артериальной гипертензией и повышенными энергетическими затратами, в том числе генов *Ephx2, Cst3, Ltbp2, Cyp11b1* и *Cyp11b2* (Klimov et al., 2016). Также гипоталамус является одним из основных центров регуляции вегетативной нервной системы и вазомоторной функции (Dampney et al., 2002). Ограничение кровотока по общим сонным артериям крыс путем наложения лигатуры приводит к патологическим изменениям в различных структурах головного мозга, особенно гипоталамусе, что свидетельствует об особой чувствительности гипоталамуса к дефициту кровоснабжения (Tsuchiya et al., 1991). Эта ситуация может осложняться наличием гипертонии. Так, снижение мозгового кровотока вследствие перевязки общих сонных артерий было сильнее выражено у гипертензивных крыс SHR по сравнению с нормотензивным контролем, поскольку дополнительное влияние оказывало повышенное у гипертензивных животных сосудистое сопротивление сосудов головного мозга (Fujishima M. et al., 1981).

Таким образом, поддержание кровоснабжения гипоталамуса имеет существенное значение в условиях развития артериальной гипертензии, чем можно объяснить отсутствие у крыс линии НИСАГ наблюдаемого у нормотензивных крыс возрастного снижения кровотока в общих сонных артериях.

В раннем возрасте у крыс НИСАГ наблюдается сниженный по сравнению с крысами WAG кровоток в почечных артериях на фоне повышенного сосудистого сопротивления в почечном бассейне; далее в онтогенезе у крыс НИСАГ значительно увеличивается АД, и скорость кровотока в почечных артериях 3-месячных крыс НИСАГ достигает значений, близких к уровню почечного кровотока у крыс WAG того же возраста; почечный кровоток у нормотензивных крыс не изменяется с возрастом. При этом кровоток в брюшной аорте крыс НИСАГ, напротив, снижается по мере взросления. Кроме того, несмотря на происходящее в

течение жизни крыс линии НИСАГ снижение периферического сосудистого сопротивления в бассейне почечных артерий, значения ПСС в почечных артериях крыс НИСАГ в обоих возрастах выше, чем у крыс WAG. Очевидно, повышение АД у крыс НИСАГ призвано сохранить на нормальном уровне почечный кровоток и почечные функции – прежде всего, фильтрацию, на физиологическом уровне. Поддержание нормального почечного кровотока у крыс НИСАГ требует значительного повышения АД, что мы и наблюдаем. Происходит типичное для гипертонической болезни смещение установочной точки (set point), когда вследствие изменений почечных сосудов для обеспечения нормального уровня клубочковой фильтрации и выделительной функции почек необходимо значительное повышение перфузионного и, следовательно, системного АД.

Состояние гемодинамики у крыс НИСАГ позволяет предположить развитие артериальной гипертензии по гиперкинетическому типу. По мнению многих авторов, гиперкинетический тип кровообращения при артериальной гипертензии связан, как правило, с усилением симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему (Julius et al., 1991; Sorof et al., 2002), что сопровождается как усилением сократительной функции сердца, так и повышением тонуса мышечных стенок артерий, и изменения кровоснабжения органов зависят от баланса этих двух изменений.

Роль симпатических влияний в формировании и поддержании гипертензивного статуса у крыс линии НИСАГ также подтверждена предыдущими исследованиями. Например, ранее было показано, что превентивное введение блокатора α1-адренорецепторов уменьшало эффект повышения АД в ответ на хронический иммобилизационный стресс (Бузуева и др., 2010). Также известно о повышенной экспрессии мРНК гена α1-А-адренорецептора в ткани почки крыс линии НИСАГ (Рязанова, 2012), и о сниженной экспрессии в почке мРНК гена *Comt*, кодирующего катехол-о-метилтрансферазу, инактивирующую норадреналин (Абрамова и др., 2016). По-видимому, у крыс линии НИСАГ особенно чувствителен к повышению

симпатической стимуляции тонус сосудов почки, что, как можно полагать, является основным фактором перехода гипертонии в фазу стойкого повышения артериального давления, вследствие вовлечения почечных механизмов поддержания высокого АД. Помимо этого, в почках крыс НИСАГ была обнаружена повышенная экспрессия мРНК гена *Ephx2*, что является одной из причин повышения тонуса сосудов (Абрамова и др., 2013).

Повышение тонуса почечных сосудов у крыс НИСАГ также может быть обусловлено изменением экспрессии генов калликреин-кининовой системы. В почках крыс НИСАГ было обнаружено снижение уровня экспрессии генов *Klk1, Klk1c10, Kng1* и *Gucy1a3*, что позволяет предположить ослабление функции калликреин-кининовой системы у крыс НИСАГ. Это может приводить к нарушению циркуляции крови в почечных тельцах и способствовать развитию гипертензии (Редина и др., 2014).

Поскольку гипоталамус является важным центром регуляции деятельности симпатической части вегетативной нервной системы, можно предположить, что симпатическая регуляция функции сердечно-сосудистой системы в значительной степени зависит от изменения функциональной активности гипоталамуса. Так, например, артериальное давление имеет положительную корреляцию с холином в гипоталамусе; кроме того, концентрация холина в гипоталамусе одномесячных крыс НИСАГ достоверно повышена по сравнению с крысами WAG того же возраста. Пик холина, определяемый с помощью магнитно-резонансной спектроскопии, включает в себя несколько холин-содержащих соединений, таких как свободный холин, фосфохолин и глицерофосфохолин (Miller et al., 1996). Холин является предшественником нейромедиатора преганглионарных симпатических волокон ацетилхолина (Cohen, Wurtman, 1975). Повышение концентрации холина в гипоталамусе после внутривенного введения цитидин-5'-дифосфата холина приводит к повышению АД у нормотензивных крыс Вистар вследствие активации симпатоадреналовой системы через никотиновые рецепторы ацетилхолина в мозге и повышение концентрации

катехоламинов и вазопрессина в плазме периферической крови (Savci, 2003). Таким образом, можно предположить, что увеличение концентрации холина в гипоталамусе крыс НИСАГ связано с активацией возбудительных процессов в гипоталамусе, повышающих тонус симпатической нервной системы и запускающих в том числе гормональные и почечные механизмы повышения АД.

Снижение концентрации ГАМК в гипоталамусе крыс линии НИСАГ с возрастом также указывает на преобладание возбудительных процессов над тормозными. ГАМК-ергическая система гипоталамуса оказывает ингибирующее действие на центральные и периферические механизмы осуществления стресс-реакции (Shekhar et al., 2003; Varga et al., 1996). Снижение продукции ГАМК в дорсомедиальном и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса приводит к усилению функции ГГНС путём активации глутаматергической системы и увеличения секреторной активности нейронов, продуцирующих кортиколиберин (Bartanusz et al., 2004). Кроме того, ранее проведённое исследование секреторной активности коры надпочечников у крыс линии НИСАГ методом канюлирования надпочечниковой вены выявило повышенные по сравнению с нормотензивными крысами WAG уровни секреции кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона в коре надпочечников крыс линии НИСАГ, что позволило сделать вывод о наличии повышенной активности синтеза глюкокортикоидных гормонов у гипертензивных крыс НИСАГ (Антонов и др., 2010).

В надпочечниках крыс НИСАГ наблюдается также повышенное содержание адреналина и увеличенная экспрессия генов, кодирующих ключевые ферменты его биосинтеза (Markel et al., 2007; Бузуева и др., 2010), что свидетельствует о повышенной активности симпатоадреналовой системы крыс линии НИСАГ.

Возрастное увеличение кровотока в почечных артериях крыс НИСАГ является следствием развития артериальной гипертензии, что можно

рассматривать в качестве компенсаторной реакции, призванной сохранить физиологические параметры функции почки. При этом отмечено наличие положительной корреляции с активацией возбуждающих процессов в гипоталамусе (с глутаматом) и отрицательную – с ГАМК.

В исследовании, посвящённом изучению активности системной РАС было показано, что в почке гипертензивных крыс НИСАГ снижена экспрессия мРНК гена ренина *Ren* по сравнению с крысами WAG, в то же время концентрация ренина в сыворотке крови крыс данных линий не отличается (Дубинина, 2016). Такой же вывод был сделан в результате иммуногистохимической оценки содержания ренина и мРНК гена ренина в почках крыс НИСАГ и измерения активности ренина в крови крыс НИСАГ (Amstislavsky et al., 2006). Таким образом, можно сделать заключение о том, что у крыс линии НИСАГ понижена активность почечной РАС, что позволяет рассматривать линию НИСАГ как модель низкорениновой АГ.

В настоящей работе было отмечено почти двукратное повышение уровня фосфорилэтаноламина в гипоталамусе крыс линии НИСАГ с возрастом. В литературе существуют работы по ингибированию ренина фосфолипидными соединениями (Sen et al., 1967; Oldham et al., 1984), в том числе фосфатидилом-Е, который является синтетическим аналогом фосфорилэтаноламина (Miyazaki et al., 1976). Можно предположить, что низкорениновая форма гипертензии у крыс НИСАГ ассоциирована, в частности, с повышением уровня фосфорилэтаноламина в гипоталамусе; происходящим одновременно с развитием АГ у крыс НИСАГ, что, возможно, является одним из механизмов адаптации к высокому уровню АД. Развитие низкорениновой формы АГ связывают также с увеличением массы циркулирующей крови, что с большой вероятностью можно предположить у крыс линии НИСАГ, у которых гипертензия имеет гиперкинетический характер.

ВЫВОДЫ

1) У гипертензивных крыс НИСАГ наблюдается возрастное увеличение относительной величины кровотока в бассейне почечных артерий. Поскольку с возрастом у крыс НИСАГ также наблюдалось повышение АД, можно предположить, что возрастное увеличение сниженного в раннем возрасте по сравнению с нормотензивными крысами WAG почечного кровотока связано с необходимостью поддержания нормального уровня клубочковой фильтрации.

2) У гипертензивных крыс НИСАГ, в отличие от нормотен-зивных крыс WAG, не происходит возрастного снижения кровотока в сонных артериях, что, возможно, также имеет компенсаторный характер для поддержания высокого уровня возбудительных процессов и метаболизма в гипоталамусе крыс НИСАГ.

3) У гипертензивных крыс НИСАГ наблюдаются возрастные изменения содержания метаболитов в гипоталамусе (сдвиг соотношения возбуждающих нейромедиаторов и тормозных в сторону первых), в то время как у нормотензивных крыс WAG происходили подобные возрастные изменения в соотношении возбуждающих и тормозных нейромедиаторов, но в префронтальной коре головного мозга. Такое перераспределение интенсивности возбуждающих процессов в головном мозге может свидетельствовать об усиливающейся роли гипоталамуса в нейроэндокринной регуляции АД в ходе развития АГ у крыс НИСАГ.

4) Скорость кровотока в почечных артериях положительно коррелировала с содержанием возбудительного медиатора – глутамата в гипоталамусе, и отрицательно – с тормозным медиатором – ГАМК в гипоталамусе. Эти данные также говорят в пользу гипотезы о том, что в процессе формирования гипертензивного статуса у крыс НИСАГ гипоталамус играет ключевую роль в регуляции АД и поддержании кровоснабжения и фильтрации в почке.

5) Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи гемодинамических изменений с нейрохимическими изменениями в центральной нервной системе при стресс-зависимой форме артериальной гипертонии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1) Абрамова Т.О. и др. Повышенный уровень экспрессии мРНК гена *Ephx2* в почках гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISIAH). / Т.О. Абрамова, О.Е. Редина, С.Э. Смоленская, А.Л. Маркель // Молекулярная биология. – 2013. – Т. 47. – №. 6. – С. 942-948.

2) Абрамова Т.О. и др. Экспрессия генов катехол-о-метилтрансферазы (*Comt*), минералокортикоидного рецептора (*Mlr*) и эпителиального натриевого канала (*ENaC*) в почках гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISIAH) в покое и при ответе на стресс. / Т.О. Абрамова, С.Э. Смоленская, А.Р. Антонов, О.Е. Редина, А.Л. Маркель // Генетика. – 2016. – Т. 52. – №. 2. – С. 206-214.

3) Амстиславский С.Я. и др. Влияние материнской среды на артериальное давление и рефлекс испуга у крыс с наследственной артериальной гипертензией. / С.Я. Амстиславский, Н.К. Попова, Ю.Э. Томилова, И.Ю. Басова, А.Л. Маркель // Рос. физиол. журн. – 1998. – Т. 84. – С. 783-789.

4) Анохин П. К. Идеи и факты в разработке теории функциональных систем. / П. К. Анохин // Психологический журнал. – 1984. – Т. 5. – №. 2. – С. 107-108.

5) Антонов А.Р. и др. Изменения глюко- и минералокортикоидной функции надпочечников у крыс с наследственной артериальной гипертензией в динамике экспериментального инфаркта миокарда. / А.Р. Антонов, А.В. Ефремов, А.Л. Маркель, Г.В. Петрова, М.Г. Якобсон, Г.С. Якобсон // Бюлл. экспер. биол и мед. – 2000. – Т. 129. – № 1. – С. 25 – 27.

6) Антонов Е.В. и др. Альдостерон и стресс-зависимая артериальная гипертония. / Е.В. Антонов, А.Л. Маркель, Г.С. Якобсон // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2011. – Т. 152. – № 8. – С. 148-151.

7) Антонов Е.В. и др. Изучение секреторной активности коры надпочечника у гипертензивных крыс линии НИСАГ. / Е.В. Антонов, Т.А.

Морева, О.П. Черкасова, М.А. Гилинский, А. Л. Маркель, Г.С. Якобсон // Бюлл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30. – № 4. – С. 68-75.

8) Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Ахадова А.Ш. Систематизация больных артериальной гипертензией по патогенетическим механизмам – путь к оптимизации антигипертензивной терапии. / Ш.В. Ахадов, Г.Р. Рузбанова, А.Ш. Ахадова // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – №. 2. – С. 191-201.

9) Ахметов К.Ж. и др. Новый подход к пониманию гемодинамической нормы. / К.Ж. Ахметов, Р.М. Заславская, В.А. Гольдберг // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1992. – Т. 114. – № 8. – С. 219-221.

10) Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Кардиология – 2001. – Т. 41. – №. 5. – С. 100-104.

11) Бузуева И.И. и др. Структурная характеристика коры надпочечника крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией в позднем периоде постнатального онтогенеза. / И.И. Бузуева, М.Д. Шмерлинг, Е.Е. Филюшина, А.Л. Маркель, Г.С. Якобсон // Морфология. – 2000. – Т. 118. – № 6. – С. 61-65.

12) Булыгина В.В. и др. Нормализация артериального давления у гипертензивных крыс НИСАГ под действием ловушки радикалов кислорода – темпола. Роль оксида азота. / В.В. Булыгина, С.В. Сергеева, Н.Г. Колосова, А.Л. Маркель, Л.Н. Маслова // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. – 2005. – Т. 22. – №. 2. – С. 113-116.

13) Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. – М.: Медицина. – 1987. – 224 с.

14) Грибкова И.В., Шуберт Р., Серебряков В.П. NO активирует Ca^{2+}-активируемый K^{+} ток гладкомышечных клеток хвостовой артерии крысы через GMP-зависимый механизм. / И.В. Грибкова, Р.Шуберт, В.П. Серебряков // Кардиология. – 2002. – №. 8. – С. 34-39.

15) Казбекова К.С., Садыкова А.Ш., Алиева Э.Н. Анализ гемодинамики, гипертрофии миокарда левого желудочка и активности РААС у больных артериальной гипертензией различного генеза. / К.С. Казбекова, А.Ш. Садыкова, Э.Н. Алиева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – №. 1. – С. 159-160.

16) Косицкий Г.И. Биологическая эволюция человека и профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы. / Г.И. Косицкий // Вестн. АМН СССР. – 1966. – №1. – С. 24-27.

17) Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь и центральная нервная система. / Г.Ф. Ланг // Избранные труды. – М., 1975. – С. 22-37.

18) Леви Л. Эндокринные реакции во время эмоционального стресса. / Под ред. Л. Леви, В.Н. Мясищева // Эмоциональный стресс. Физиологические и психологические реакции. – Л., Медицина. – 1970. – Р. 129-134.

19) Логачева И.В. и др. Состояние мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертонией. / И.В. Логачева, И.В. Иванова, Л.В. Почепцова, И.В. Цыпляшова, О.С. Перевозчикова, С.П. Кривилева // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11. – №. 4.

20) Маркель А.Л. Генетическая модель индуцированной стрессом артериальной гипертонии. / А.Л. Маркель // Изв. АН СССР. Сер. Биологическая. – 1985. – № 3. – С. 466-469.

21) Маркель А.Л. и др. Адреналиновые повреждения миокарда у крыс с наследственно обусловленной артериальной гипертензией. / А.Л. Маркель, Н.К. Ерисковская, С.И. Еремеев, Л.А. Семенова, Ю.Г. Целлариус // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1985. – Т. 99. – № 3. – С. 356-358.

22) Маркель А.Л. Особенности поведения крыс с наследственно обусловленной артериальной гипертензией. / А.Л. Маркель // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. – 1986. – Т. 36. – № 5. – С. 956-962.

23) Маркель А.Л., Шишкина Г.Т. Генетическая корреляция реакции артериального давления при эмоциональном стрессе с концентрацией α_1-

адренорецепторов в отделах мозга. / А.Л. Маркель, Г.Т. Шишкина // Генетика. – 1992. – Т. 28. – № 11. – С. 130-134.

24) Мартынов А.И. Клинический гемодинамический анализ типов циркуляции при гипертензии. / А.И. Мартынов // Кардиология. – 1981. – Т. 21. – № 7. – С. 77-83.

25) Маханова Н.А. и др. Онтогенетическая динамика артериального давления и характеристик ЭКГ у крыс линии НИСАГ с наследственной артериальной гипертензией. / Н.А. Маханова, А.Р. Антонов, А.Л. Маркель, Г.С. Якобсон // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1997 – Т. 123. – № 6. – С. 709-713.

26) Машин В.В. и др. Церебральная гемодинамика и состояние эндотелиальной функции у больных с артериальной гипертонией и кардиальной патологией. / В.В. Машин, А.В. Фонякин, Н.Р. Васицкий, М.М. Асадуллаева, А.С. Атаян // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. – №. 4.

27) Мелькумянц А.М., Балашов С.А., Хаютин В.М. Регуляция просвета магистральных артерий в соответствии с напряжением сдвига на эндотелии. / А.М. Мелькумянц, С.А. Балашов, В.М. Хаютин // Физиолог. журн. – 1992. – №. 6. – С. 70-78.

28) Мельникова Л.В., Бартош Ф.Л., Бартош Л.Ф. Структурно-функциональные изменения стенки общих сонных и плечевых артерий при гипертонической и ишемической болезни сердца. / Л.В. Мельникова, Ф.Л. Бартош, Л.Ф. Бартош // Кардиология. – 2009. – Т. 49. – №. 9. – С. 17-20.

29) Могилевский А.Я., Романов Д.А. Структурно-функциональная организация медиального пучка переднего мозга. / А.Я. Могилевский, Д.А. Романов // Успехи физиол. наук. – 1984. – Т. 15. – № 2. – С. 41-62.

30) Наймушина А.Г. и др. Особенности гемодинамических показателей у лиц, находящихся в состоянии психологического стресса. / А.Г. Наймушина, С.В. Соловьева, И.Г. Долгова, В.С. Соловьев // Вестник Тюменского государственного университета. Социально-экономические и правовые исследования. – 2005. – №. 1. – С. 225-232.

31) Одинак М. М. и др. Магнитно-резонансная спектроскопия по водороду в диагностике и мониторинге острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу. / М.М. Одинак, А.Г. Труфанов, В.А. Фокин, И.А. Вознюк, Н.В. Цыган, М.В. Резванцев // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – №. 2. – С. 39-43.

32) Окользин А.В. Магнитно-резонансная спектроскопия по водороду в характеристике опухолей головного мозга. / А.В. Окользин // Онкология. – 2007. – Т. 8. – С. 132-151.

33) Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. / М.Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – Т. 2. – С. 24-31.

34) Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты. / К.С. Раевский, В.П. Георгиев – М.: Медицина, 1986. – 240 с.

35) Рязанова М.А. Экспрессия генов альфа1А- и альфа2А-адренорецепторов в миокарде и ткани почки у гипертензивных крыс линии НИСАГ (ISIAH). / М.А. Рязанова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – Т. 32. – №. 1.

36) Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Борткевич О.П. Эссенциальная артериальная гипертензия. / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная, О.П. Борткевич // Український медичний часопис. – 2008. – Т. 2. – №.64. – С. 5-34.

37) Сторожаков Г.И. и др. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертонией молодого возраста. / Г.И. Сторожаков, Г.С. Верещагина, Ю.Б. Червякова, Н.М. Федотова // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11. – №. 1. – С. 17-20.

38) Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. – М.: Медиаграфикс. – 2006. – 200 с.

39) Суслонова О.В. и др. Морфометрия желудочков сердца крыс линии НИСАГ в период раннего постнатального развития. / О.В. Суслонова, И.М.

Рощевская, А.А. Распутина // Известия Коми Научного центра УРО РАН. – 2016. – Т. 25. – № 1. – С. 45-50.

40) Терегулов Ю. Э. Интегральные показатели центральной гемодинамики у здоровых лиц и пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от типа гемодинамики. / Ю. Э. Терегулов // Практическая медицина. – 2012. – Т. 2. – №. 8 (64). – С. 164-168.

41) Федосеева Л.А. и др. Экспрессия генов рениновой системы почки и сердца у гипертензивных крыс линии НИСАГ. / Л.А. Федосеева, М.А. Рязанова, Е.В. Антонов, Г.М. Дымшиц, А.Л. Маркель // Biochemistry (Moscow) Supplement Series. – 2011. – V. 5. – N 1. – P. 37-43.

42) Хворостова Ю.В. и др. Особенности экспрессии гена глюкокортикоидного рецептора у гипертензивных крыс линии НИСАГ. / Ю.В. Хворостова, Е.В. Калашникова, О.П. Черкасова, Л.А. Федосеева, О.Е. Редина, Г.М. Дымшиц, А.Л. Маркель // Рос. физиол. журн. – 2003. – Т. 89. – С. 1523-1527.

43) Хворостова Ю.В. и др. Экспрессия гена проопиомеланокортина в гипофизе гипертензивных крыс линии НИСАГ. / Ю.В. Хворостова, М.Л. Филипенко, Г.М. Дымшиц, А.Л. Маркель // Генетика. – 2001. – Т. 37. – С.643-648.

44) Чазов Е. И. Эмоциональные стрессы и сердечно-сосудистые заболевания. / Е. И. Чазов // Вестн. АМН СССР. – 1975. – . 8. – С. 3-8.

45) Черкасов А.Д., Петухов В.Б., Петрова Е.Н. Системный подход к анализу нервного компонента артериальной гипертензии. / А.Д. Черкасов, В.Б. Петухов, Е.Н. Петрова // Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы. – 2015. – С. 121-133.

46) Швец Д.А. и др. Системный анализ гемодинамических и антропометрических параметров у больных первичной артериальной гипотензией. / Д.А. Швец, А.В. Познякова, В.И. Вишневский, В.С. Барсуков // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2005. – №. 4. – С. 73-79.

47) Шейбак Л.Н., Шейбак В.М. Биологическая роль таурина в организме млекопитающих. / Л.Н. Шейбак, В.М. Шейбак // Мед. новости. – 2000. – N 4. – С. 17-20.

48) Шмерлинг М.Д. и др. Состояние миокарда у крыс новой гипертензивной линии. / М.Д. Шмерлинг, А.Р. Антонов, И.М. Коростышевская, А.Л. Маркель, В.Ф. Максимов, Е.Е. Филюшина, Г.С. Якобсон // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1996. – Т. 122. – № 9. – С. 271-273.

49) Шмерлинг М.Д. и др. Ультраструктурные изменения почечных капсул у крыс с наследственной стресс-индуцированной артериальной гипертензией. / М.Д. Шмерлинг, Е.Е. Филюшина, В.А. Лазарев, И.И. Бузуева, А.Л. Маркель, Г.С. Якобсон // Морфология. – 2001. – Т. 120 – С. 70-74.

50) Якобсон Г.С. и др. Содержание селена и антиоксидантная активность крови с наследственной артериальной гипертензией в динамике экспериментального инфаркта миокарда. / Г.С. Якобсон, А.Р. Антонов, А.В. Головатюк, А.Л. Маркель, М.Г. Якобсон // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2001. – Т. 132. – № 7. – С.38-41.

51) Якобсон Г.С. и др. Изменения функции сердца в ответ на введение адреналина у крыс с наследственно обусловленной артериальной гипертензией (ЭКГ-исследование). / Г.С. Якобсон, А.Р. Антонов, В.В. Летягина, Д.Г. Сахаров, А.Л. Маркель // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1995. – № 10. – С. 3372-3375.

52) Якобсон Г.С. и др. Особенности изменения эндокринных функций у гипертензивных крыс линии НИСАГ после воздействия адреналином. / Г.С. Якобсон, А.Р. Антонов, Г.В. Петрова, Л.Н. Маслова, А.Л. Маркель // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1996. – Т.5. – С.495-498.

53) Amstislavsky S. et al. Renal and endocrine changes in rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH). / S. Amstislavsky, P. Welker, J.H. Fruhauf, L. Maslova, L. Ivanova, B. Jensen, A.L. Markel, S. Bachmann // Histochem. Cell Biol. – 2005. – V. 8. – P. 1-9.

54) Amstislavsky S. et al. Renal and endocrine changes in rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH). / S. Amstislavsky, P. Welker, J.H. Frühauf, L. Maslova, L. Ivanova, B. Jensen, S. Bachmann // Histochemistry and cell biology. – 2006. – V. 125. – N. 6. – P. 651-659.

55) Anderson E.A. et al. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. / E.A. Anderson, C.A. Sinkey, W.J. Lawton, A.L. Mark // Hypertension. – 1989. – V. 14. – N. 2. – P. 177-183

56) Antonaccio M.J., Kerwin L. Pre- and postjunctional inhibition of vascular sympathetic function by captoprill in SHR: implication of vascular angiotensin 2 in hepertension and antihypertension actions of captopril. / M.J. Antonaccio, L. Kerwin // Hypertension. – 1981. – V. 3 (Suppl. 1). – P. 54-62.

57) Antonov Y. V. et al. Stress and hypertensive disease: adrenals as a link. Experimental study on hypertensive ISIAH rat strain. / Y.V. Antonov, Y.V. Alexandrovich, O.E. Redina, M.A. Gilinsky, A.L. Markel // Clin Exp Hypertens. – 2016. V. 38. – N. 5. – P. 415-423.

58) Audet M.A. et al. Quantified reginal and laminar distribution of the noradrenaline innervation in the anterior half of the adult rat cerebral cortex. / M.A. Audet, G. Doucet, S. Oleskevich, L. Descarries // J. Comp. Neurol . – 1988. – V. 274. – P. 307-318.

59) Barker P.B. et al. Acute stroke: evaluation with serial proton MR spectroscopic imaging. / P.B. Barker, J.H. Gillard, P.C. Van Zijl, B.J. Soher, D.F. Hanley, A.M. Agildere, R.N. Bryan // Radiology. – 1994. – V. 192. – N. 3. – P. 723-732.

60) Bartanusz V. et al. Local gamma-aminobutyric acid and glutamate circuit control of hypophysiotropic corticotropin-releasing factor neuron activity in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. / V. Bartanusz, D. Muller, R.C. Gaillard, P. Streit, L. Vutskits, J.Z. Kiss // Eur J Neurosci. – 2004. – V. 19. – P. 777-782.

61) Ben Salem D. et al. N-acetylaspartate/creatine and choline/creatine ratios in the thalami, insular cortex and white matter as markers of hypertension and cognitive impairment in the elderly. / D. Ben Salem, P.M. Walker, Y. Bejot, S.L. Aho, B. Tavernier, O. Rouaud, F. Ricolfi, F. Brunotte // Hypertens. Res. – 2008. – V. 31. – N. 10. – P. 1851-1857.

62) Ben-Ari Y. Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture / Y. Ben-Ari // Nature Reviews Neuroscience. – 2002. – V. 3. – P. 728-739.

63) Birken D.L., Oldendorf W.H. N-Acetyl-L-Aspartic acid: A literature review of a compound prominent in ^{1}H-NMR spectroscopic studies of brain. / D.L. Birken, W.H. Oldendorf // Neuroscience & Biobehavioral Reviews – 1989. – V. 13. – N. 1. – P. 23-31.

64) Boegehold M. A. et al. Peripheral vascular resistance and regional blood flows in hypertensive Dahl rats. / M.A. Boegehold, L.J. Huffman, G.A. Hedge // American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology – 1991. – V. 261. – N. 4. – P. R934-R938.

65) Boellaard R. et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. / R. Boellaard, M.J. O'Doherty, W.A. Weber, F.M. Mottaghy, M.N. Lonsdale, S.G. Stroobants, P.K. Marsden // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2010. – V. 37. – N. 1. – P. 181-200.

66) Bonnardeaux A. et al. Lack of evidence for linkage of the endothelial cell nitric oxide synthase gene to essential hypertension. /A. Bonnardeaux, S. Nadaud, A. Charru, X. Jeunemaitre, P. Corvol, F. Soubrier // Circulation. – 1995. – V. 91. – N. 1. – P. 96-102.

67) Bralet A.M. et al. Distribution of cardiac output and nutritional blood flow in the unanesthetized rat: alteration during experimental renal hypertension. / A.M. Bralet, J. Wepierre, J. Bralet // Pfluegers Arch – 1973. – V. 343. – P. 257-266.

68) Brooks W.M., Friedman S.D., Gasparovic C. Magnetic resonance spectroscopy in traumatic brain injury. / W.M. Brooks, S.D. Friedman, C.

Gasparovic // The Journal of head trauma rehabilitation. – 2001. – V. 16. – N. 2. – P. 149-164.

69) Cao Z. et al. 2D-^{1}H proton magnetic resonance spectroscopic imaging study on brain metabolite alterations in patients with diabetic hypertension. / Z. Cao, B.D. Ye, Z.W. Shen, X.F. Cheng, Z.X. Yang, Y.Y. Liu, R.H. Wu, K. Geng, Y.Y. Xiao // Mol. Med. Rep. – 2015. – V. 11. – N. 6. – P. 4232-4238.

70) Cardin V. et al. Potentiation of the osmosensitive taurine release and cell volume regulation by cytosolic Ca^{2+} rise in cultured cerebellar astrocytes. / V. Cardin, R. Lezama, M. Torres-Marquez, H. Pasantes-Morales // Glia. – 2003. –V. 44. – N 2. – P. 119-128.

71) Caspi A. et al. Socially isolated children 20 years later: risk of cardiovascular disease. / A. Caspi, H. Harrington, T.E. Moffitt, B.J. Milne, R. Poulton // Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. – 2006. – V. 160. – N. 8. – P. 805-811.

72) Centelles J.J. Glutamate transporters: the regulatory proteins for excitatory/excitotoxic glutamate in brain. / J.J. Centelles // J. Transl. Sci. – 2016. – V. 2: doi: 10.15761/JTS.1000123

73) Chavarria L. et al. Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. / L. Chavarria, J. Alonso, R. Garcia-Martinez, M. Simon-Talero, M. Ventura-Cots, C. Ramıirez, M. Torrens, V. Vargas, A. Rovira, J. Cordoba // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2013. – V. 33. – P. 272-277.

74) Chen C. et al. Effects of naloxone on lactate, pyruvate metabolism and antioxidant enzyme activity in rat cerebral ischemia/reperfusion. / C. Chen, F. Cheng, S. Liao, W. Chen, N. Lin, J. Kuo // Neuroscience Letters. – 2000. – V. 287. – Issue 2. – P. 113-116.

75) Cheng M. L. et al. Metabolic disturbances identified in plasma are associated with outcomes in patients with heart failure: diagnostic and prognostic value of metabolomics. / M.L. Cheng, C.H. Wang, M.S. Shiao, M.H. Liu, Y.Y. Huang,

C.Y. Huang, N.I. Yang // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – V. 65. – N. 15. – P. 1509-1520.

76) Clarke C.E., Lowry M. Systematic review of proton magnetic resonance spectroscopy of the striatum in parkinsonian syndromes. / C.E. Clarke, M. Lowry // European Journal of Neurology. – 2001. – V. 8. – N. 6. – P. 573-577.

77) Cohen E.L., Wurtman R.J. Brain acetylcholine: increase after systematic choline administration. / E.L. Cohen, R.J. Wurtman // Life sciences. – 1975. – V. 16. – N. 7. – P. 1095-1102.

78) Cowley A.W. Long-term control of arterial blood pressure. / A.W. Cowley // Physiological Reviews – 1992. – V. 72. – N. 1. – P. 231-300.

79) Dahl L.K. et al. Role of Genetic Factors in Susceptibility to Experimental Hypertension due to Chronic Excess Salt Ingestion. / L.K. Dahl, M. Heine, L. Tassinari // Nature. – 1962. – V. 194. – Issue 4827. – P. 480-482.

80) Dahners H. et al. Regional peripheral resistance in experimental hypertension. / H. Dahners, W. Breull, D. Kekis, D. Redel, K. Schotti, K. Stoepel, H. Flohrs // Vascular Smooth Muscle. – New York. – Springer-Verlag – 1972. – P. 143-145.

81) Dampney R. A. L. et al. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. / R.A.L. Dampney, M.J. Coleman, M.A.P. Fontes, Y. Hirooka, J. Horiuchi, Y.W. Li, T. Tagawa // Clinical and experimental pharmacology and physiology. – 2002. – V. 29. – N. 4. – P. 261-268.

82) D'Aniello S. et al. D-Aspartic acid is a novel endogenous neurotransmitter. / S. D'Aniello, I. Somorjai, J. Garcia-Fernandez, E. Topo, A. D'Aniello // The FASEB Journal. – 2011. – V. 25. – P. 1014-1027.

83) Devreker F. et al. Effects of taurine on human embryo development *in vitro*. / F. Devreker, M. Van der Bergh, J. Biramane, R. Winston // Hum. Reprod. – 1999. – V. 14. – P. 2350-2356.

84) Dodd M.S. et al. *In vivo* alterations in cardiac metabolism and function in the spontaneously hypertensive rat heart. / M.S. Dodd, D.R. Ball, M.A. Schroeder,

L.M. Le Page, H.J. Atherton, L.C. Heather, D.J. Tyler // Cardiovascular research. – 2012. – V. 95. – N. 1. – P. 69-76.

85) Doggrell S.A., Brown L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. / S.A. Doggrell, L. Brown // Cardiovascular Research. – 1998. – V. 39. – P. 89-105.

86) Duncan J.S. Magnetic Resonance Spectroscopy. / J.S. Duncan // Epilepsia – 1996. – V. 37. – N. 7. – P.598-605.

87) El Idrissi A., Trenkner E. Prevention of Epileptic Seizures by Taurine. / A. El Idrissi, E. Trenkner // Adv. Exp. Med. Biol. – 2003. – V. 526. – P. 527-536.

88) Erecinska M., Silver I.A. Metabolism and role of glutamate in mammalian brain. / M. Erecińska, I.A. Silver // Progress in Neurobiology. – 1990. – V. 35. – Issue 4. – P. 245-296.

89) Esler M.D. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized controlled trial. / M.D. Esler, H. Krum, P.A .Sobotka, M.P. Schlaich, R.E. Schmieder, M. Bohm // Lancet. – 2010. – V. 376. – P. 1903-1909.

90) Fagg G.E., Foster A.C. Amino acid neurotransmitters and their pathways in the mammalian central nervous system / G.E. Fagg, A.C. Foster // Neuroscience. – 1983. – V. 9. – Issue 4. – P. 701-719.

91) Farber S.A., Slack B.E., Blusztajn J.K. Acceleration of phosphatidylcholine synthesis and breakdown by inhibitors of mitochondrial function in neuronal cells: a model of the membrane defect of Alzheimer’s disease. / S.A. Farber, B.E. Slack, J.K. Blusztajn // The FASEB Journal. – 2000. – V. 14. – N. 14. – P. 2198-2206.

92) Firmin D.N. et al. The application of phase shifts in NMR for flow measurement. / D.N. Firmin, G.L. Nayler, P.J. Kilner, D.B. Longmore // Magnetic resonance in medicine. – 1990. – V. 14. – N. 2. – P. 230-241.

93) Folkow B. Psychosocial and central nervous influences in primary hypertension. / B. Folkow // Circulation. – 1987. – V. 76. – N. 1. – P. 110-119.

94) Fudim M., Vemulapalli S. No Time to Waste: in Support of Aggressive and Immediate Management of Hypertension. / M. Fudim, S. Vemulapalli // Curr. Hypertens. Rep. – 2016. – V. 18. – N. 4. – P. 18-26.

95) Fujishima M. et al. Changes in local cerebral blood flow following bilateral carotid occlusion in spontaneously hypertensive and normotensive rats. / M. Fujishima, T. Ishitsuka, Y. Nakatomi, K. Tamaki, T. Omae // Stroke. – 1981. – V. 12. – N. 6. – P. 874-876.

96) Govindaraju V.et al. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. / V. Govindaraju, K. Young, A. Maudsley // NMR Biomed – 2000. – V. 13. – P. 129-153.

97) Ghosh M., Wang H. D., McNeill J. R. Role of oxidative stress and nitric oxide in regulation of spontaneous tone in aorta of DOCA-salt hypertensive rats. / M. Ghosh, H. D. Wang, J. R. McNeill // British journal of pharmacology. – 2004. – V. 141. – N. 4. – P. 562-573.

98) Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. / G. Grassi // Hypertension. – 2009. – V. 54. – P. 690-697.

99) Gruetter R. Automatic, localized *in vivo* adjustment of all first-and second-order shim coils. / R. Gruetter // Magnetic resonance in medicine. – 1993. – V. 29. – N. 6. – P. 804-811.

100) Guyton A. C. et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. / A.C. Guyton, T.G. Coleman, A.W. Cowley, K.W. Scheel, R.D. Manning, R.A. Norman // The American journal of medicine. – 1972. – V. 52. – N. 5. – P. 584-594.

101) Guyton A.C. et al. Brief reviews: a systems analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. / A.C. Guyton, T.G. Coleman, A.W. Cowley, R.D. Manning, R.A. Norman, J.D. Ferguson // Circulation Research. – 1974. – V. 35. – N. 2. – P. 159-176.

102) Haley A.P. et al. Subclinical atherosclerosis is related to lower neuronal viability in middle-aged adults: a ^{1}H MRS study. / A.P. Haley, T. Tarumi, M.M. Gonzales, J. Sugawara, H. Tanaka // Brain research. – 2010. – V. 1344. – P. 54-61.

103) Hansen M., Rupp H. Cellular and molecular changes in the heart during stress or exercise. / M. Hansen, H. Rupp // Methods Achieve Exp. Pathol. – 1991. – V. 15. – P. 58-83.

104) Henry J.P. et al. A model of psychosocial hypertension showing reversibility and progression of cardiovascular complications. / J.P. Henry, P.M. Stephens, G.A. Santisteban // Circ. Res. – 1975. – V. 36. – P. 156-164.

105) Herman-Sucharska I. et al. Myoinositol trends in HMRS brain spectrum of patients with hepatic encephalopathy. / I. Herman-Sucharska, M. Grzybek, A. Grochowska, P. Karcz, A. Urbanik // Przeglad Lekarski. – 2010. – V. 67. – N. 4. – P. 247-250.

106) Herminghaus S. et al. Brain metabolism in Alzheimer disease and vascular dementia assessed by *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy. / S. Herminghaus, L. Frölich, C. Gorriz, U. Pilatus, T. Dierks, H.J. Wittsack, F.E. Zanella // Psychiatry Research: Neuroimaging. – 2003. – V. 123. – N. 3. – P. 183-190.

107) Holmes E. et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. / E. Holmes, R.L. Loo1, J. Stamler, M. Bictash, I. Yap, Q. Chan // Nature. – 2008. – V. 453. – P. 396-401.

108) Hudzinski L.G. et al. Hypertension and Stress. / L.G. Hudzinski, E.D. Frohlich, R.D. Holloway // Clinical Cardiology – 1988. – V. 11. – N. 9. – P. 622-626.

109) Huxtable R. Physiological Actions of Taurine. / R. Huxtable // Physiol. Rev. – 1992. – V.72. – P. 101-163.

110) Iriuchijima J. Regional blood flow in conscious spontaneously hypertensive rats. / J. Iriuchijima // Jpn J Physiol. – 1983. – V. 33. – N. 1. – P. 41-50.

111) Jeunemaitre X. et al. Molecular Basis of Human Hypertension: Role of Angiotensinogen. / X. Jeunemaitre, F. Soubrier, Y.V. Kotelevtsev, R.P. Lifton // Cell – 1992. – V. 71. – N. 1. – P. 169-180.

112) Jiang X., West A.A., Caudill M.A. Maternal choline supplementation: a nutritional approach for improving offspring health? / X. Jiang, A.A. West, M.A. Caudill // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2014. – V. 25. – N. 5. – P. 263-273.

113) Johnson J.W., Ascher P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. / J.W. Johnson, P. Ascher // Nature. – 1987. – V. 325. – N. 6104.– P. 529-531.

114) Julius S. et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. / S. Julius, L. Krause, N.J. Schork, A.D. Mejia, K.A. Jones, C. van de Ven // J Hypertens. – 1991. – V. 9. – N. 1. – P. 77-84.

115) Kaila K. et al. Long-lasting GABA-mediated depolarization evoked by high-frequency stimulation in pyramidal neurons of rat hippocampal slice is attributable to a network-driven, bicarbonate-dependent K^+ transient. / K. Kaila, K. Lamsa, S. Smirnov, T. Taira, J. Voipio // J Neurosci. – 1997. – V. 17. – N. 20. – P. 7662-7672.

116) Kallenberg K. et al. Untreated Glioblastoma Multiforme: Increased Myo-inositol and Glutamine Levels in the Contralateral Cerebral Hemisphere at Proton MR Spectroscopy. / K. Kallenberg, H. C. Bock, G. Helms, K. Jung, A. Wrede, J.-H. Buhk, A. Giese, J. Frahm, H. Strik, P. Dechent, M. Knauth / Radiology. – 2009. – V. 253. – Issue 3. – P. 805-812.

117) Kinoshita Y. et al. Phosphorylethanolamine content of human brain tumors. / Y. Kinoshita, A. Yokota, Y. Koga // Neurol Med Chir. – 1994. – V. 34. – N. 12. – P. 803-806.

118) Kirchner A. et al. Effects of taurine and glycine on epileptiform activity induced by removal of Mg^{2+} in combined rat entorhinal cortex-hippocampal slices. / A. Kirchner, J. Breustedt, B. Rosche // Epilepsia. – 2003. – V. 44. – N. 9. – P. 1145-1152.

119) Klein J. et al. Free choline and choline metabolites in rat brain and body fluids: sensitive determination and implications for choline supply to the brain. / J. Klein, R. Gonzalez, A. Köppen, K. Löffelholz // Neurochemistry international. – 1993. – V. 22. – N. 3. – P. 293-300.

120) Koob G.F. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. / G.F. Koob // Biological psychiatry. – 1999. – V. 46. – N. 9. – P. 1167-1180.

121) Kramer J.M. et al. Hypothalamus, hypertension, and exercise. / J.M. Kramer, E.D. Plowey, J.A. Beatty, H.R. Little, T.G. Waldrop // Brain Res. Bull. – 2000. – V. 53. – N. 1. – P. 77-85.

122) Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. / L. Landsberg // Hypertension. – 1992. – V.19 (Suppl.1). – P. 161-166.

123) Lifton R.P. et al. Molecular Mechanisms of Human Hypertension: Review. / R.P. Lifton, A.G. Gharavi, D.S. Geller // Cell – 2001. – V. 104. – N. 4. – P. 545-556.

124) Malisza K.L. et al. A review of *in vivo* ^{1}H magnetic resonance spectroscopy of cerebral ischemia in rats. / K.L. Malisza, P. Kozlowski, J. Peeling // Biochemistry and Cell Biology. – 1998. – V. 76. – N. 2-3. – P. 487-496.

125) Markel A.L. Development of new strain with inherited stress induced arterial hypertension. / A.L. Markel // Genetic Hypertension. – 1992. – V. 218. – P. 405-407.

126) Markel A.L. et al. Development influences on blood pressure regulation in ISAH rats. / A.L. Markel, L.N. Maslova, G.T. Shishkina, V.V. Bulygina, N.A. Machanova, G.S. Jacobson // Handbook of hypertension. – 1999. – V. 19. – P. 495-526.

127) Markel A.L. et al. Neuroendocrine profiling in inherited stress-induced arterial hypertension rat strain with stress-sensitive arterial hypertension. / A.L. Markel, O.E. Redina, M.A. Gilinsky, G.M. Dymshits, E.V. Kalashnikova, Y.V. Khvorostova, L.A. Fedoseeva, G.S. Jacobson // J. Endocrinol. – 2007. – V. 195. – P. 439-450.

128) Matsumoto Y. et al. Nizofenone, a neuroprotective drug, suppresses glutamate release and lactate accumulation. / Y. Matsumoto, K. Aihara, T. Kamata, N. Goto // European Journal of Pharmacology. – 1994. – V. 262. – Issues 1-2. – P. 157-161.

129) Mervaala E.M. et al. Endothelial dysfunction and xanthine oxidoreductase activity in rats with human renin and angiotensinogen genes. / E.M. Mervaala, Z.J. Cheng, I. Tikkanen, R. Lapatto, K. Nurminen, H. Vapaatalo, F.C. Luft // Hypertension. – 2001. – V. 37. – N. 2. – P. 414-418.

130) Miller B.L. et al. H MRS choline: Correlation with chemistry/histology. / B.L. Miller, L. Changl, R. Booth, T. Ernst, M. Cornford, D. Nikas, D. McBride, D.J. Jenden // Life Sciences. – 1996. – V. 58. – N. 22. – P. 1929-1935.

131) Miyazaki M., Yamamoto K., Hosoki K. Renin inhibitory effect of synthetic phosphorylethanolamine (PE-104) in the rat. / M.Miyazaki, K.Yamamoto, K.Hosoki // Clinical science and molecular medicine. Supplement. – 1976. – V. 3. – P. 89s-91s.

132) Moffett J.R. et al. N-Acetylaspartate reductions in brain injury: impact on post-injury neuroenergetics, lipid synthesis, and protein acetylation. / J.R. Moffett, P. Arun, P.S. Ariyannur, A.M. Namboodiri // Frontiers in neuroenergetics. – 2013. – V. 5. – DOI: 10.3389/fnene.2013.00011.

133) Moffett J.R. et al. N-Acetylaspartate in the CNS: From neurodiagnostics to neurobiology. / J.R. Moffett, B. Ross, A. Peethambaran, C.N. Madhavarao, A. Namboodin // Progress in Neurobiology – 2007. – V. 81. – N. 2. – P. 89-131.

134) Moshkin M.P. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain metabolic shifts induced by acute administration of 2-deoxy-D-glucose and lipopolysaccharides. / M.P. Moshkin, A.E. Akulov, D.V. Petrovski, O.V. Saik, E.D. Petrovskiy, A.A. Savelov, I.V. Koptyug // NMR Biomed. – 2014. – V. 27. – P. 399-405.

135) Mulvany M.J., Halpern W. Contractile properties of small arterial resistance vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats. / M.J. Mulvany, W. Halpern // Circ Res. – 1977. – V. 41. – N. 1. – P. 19-26.

136) Nalivaiko E. Frontiers in research review: stress and hypertension animal models of psychogenic cardiovascular disorders: what we can learn from them and what we cannot. / E. Nalivaiko // Clin. Expr. Pharmacol. Physiology. – 2011. – V. 38. – P. 115-125.

137) Negendank W. Studies of human tumors by MRS: a review / W. Negendank // NMR Biomed. – 1992. – V. 5. – N. 5. – P. 303-324.

138) Okamoto K. Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). / K. Okamoto //Cir. Res. – 1974. – V. 34. – P. 143-153.

139) Okamoto K., Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. / K. Okamoto, K. Aoki // Jpn. Circ. J. – 1963. – V. 27. – P. 282-293.

140) Oldham A.A. et al. In vivo comparison of the renin inhibitor H77 with the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril. / A.A. Oldham, M.J. Arnstein, J.S. Major, D.P. Clough //Journal of cardiovascular pharmacology. – 1984. – V. 6. – N. 4. – P. 672-677.

141) Pinto Y.M., Paul M., Ganten D. Lessons from rat models of hypertension. / Y.M. Pinto, M .Paul, D. Ganten // Cardiovascular research. – 1998. – V. 39. – N. 1. – P. 77-88.

142) Provencher S.W. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. / S.W. Provencher // Magn. Reson. Med. – 1993. – V. 30. – N. 6. – P. 672-679.

143) Qureshi W. et al. Metabolomic Features Associated with Incident Hypertension-Results from Insulin Resistance Atherosclerosis Study. / W. Qureshi, L. Wagenknecht, S. Watkins, F. Chilton, J. Rotter, L. Carlos, D. Herrington // Circulation. – 2014. – V. 129. –Suppl 1. – P. A23-A23.

144) Rackayova V. et al. Creatine in the central nervous system: From magnetic resonance spectroscopy to creatine deficiencies. / V. Rackayova, C. Cudalbu, P.J. Pouwels, O. Braissant // Analytical biochemistry. – 2017. – V. 529. – P. 144-157.

145) Rapp, J.P. Genetics of experimentaland human hypertension. / J.P. Rapp // In: Hypertension, 2nd edition. – New York: McGraw-Hill. – 1982. – P. 582-598.

146) Redina O.E. et al. Rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH strain) display specific quantitative trait loci for blood pressure and for body and kidney weight on chromosome 1. / O.E. Redina, N.A. Machanova, V.M. Efimov, A.L. Markel // Clin Exp Pharmacol Physiol – 2006. – V. 33. – P. 456-464.

147) Ricci Jr P.E. Proton MR spectroscopy in ischemic stroke and other vascular disorders. / Jr P.E. Ricci // Neuroimaging clinics of North America. – 1998. – V. 8. – N. 4. – P. 881-900.

148) Robertson J.I.S. Renin and the pathophysiology of renovascular hypertension. / J.I.S. Robertson // The Renin-angiotensin system. – 1993. – V. 55. – P. 1-34.

149) Rogers R.F., Paton J.F., Schwaber J.S. NTS neuronal responses to arterial pressure and pressure changes in the rat. / R.F. Rogers, PJ. Faton, J.S. Schwaber // American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 1993. – V. 265. – N. 6. – P. R1355-R1368.

150) Ross C.A. et al. Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin. / C.A. Ross, D.A. Ruggiero, D.H. Park, T.H. Joh, A.F. Sved, J. Fernandez-Pardal, D.J. Reis // Journal of Neuroscience. – 1984. – V. 4. – N. 2. – P. 474-494.

151) Ross C.A., Ruggiero D.A., Reis D.J. Projections from the nucleus tractus solitarii to the rostral ventrolateral medulla. / C.A. Ross, D.A. Ruggiero, D.J. Reis // Journal of Comparative Neurology. – 1985. – V. 242. – N. 4. – P. 511-534.

152) Rupp H., Tucano M., Jacob R. Caloric intake and radio telemetrically assessed high blood pressure. Effect of the centrally acting antihypertensive drug moxonidine. / H. Rupp, M. Tucano, R. Jacob // Pharmaceut. Pharmacol. Left. – 1993. – V. 3. – P. 120-123.

153) Seguela P. et al. Noradrenaline axon terminals in adult rats. Neocortex: an immunocytochemical analysis in serial thin sections. / P.Seguela, K.C. Watkins, M. Geffard, L. Descarries // Neuroscience. – 1990. – V. 35. – N. 2. – P. 249-264.

154) Sen S., Smeby R.R., Bumpus F.M. Isolation of a phospholipid renin inhibitor from kidney. / S. Sen, R.R. Smeby, F.M. Bumpus // Biochemistry. – 1967. – V. 6. – N. 6. – P. 1572-1581.

155) Sha D. et al. Effect of taurine on regulation of GABA and acetylcholine biosynthesis. / D. Sha, J. Wei, H. Jin, H. Wu // Adv. Exp. Med. Biol. – 2003. – V. 526. – P. 499-505.

156) Shankar A. et al. Loneliness, social isolation, and behavioral and biological health indicators in older adults. / A. Shankar, A. McMunn, J. Banks, A. Steptoe // Health Psychology. – 2011. – V. 30. – N. 4. – P. 377-385.

157) Shekhar A. et al. The amygdala, panic disorder, and cardiovascular responses. / A. Shekhar, T.J. Sajdyk, D.R. Gehlert, D.G. Rainnie // Ann N Y Acad Sci. – 2003. – V. 985. – P. 308-325.

158) Shokoji T. et al. Renal sympathetic nerve responses to tempol in spontaneously hypertensive rats. / T. Shokoji, A. Nishiyama, Y. Fujisawa, H. Hitomi, H. Kiyomoto, N. Takahashi, Y. Abe // Hypertension. – 2003. – V. 41. – N. 2. – P. 266-273.

159) Siger M. et al. Regional Myo-inositol Concentration in Mild Cognitive Impairment Using ^{1}H Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. / M. Siger, N. Schuff, X. Zhu, B. L. Miller, M. W. Weiner // Alzheimer Dis Assoc Disord. – 2009. – V. 23. – N. 1. – P. 57-62.

160) Silachev D.N. et al. Magnetic resonance spectroscopy of the ischemic brain under lithium treatment. Link to mitochondrial disorders under stroke. / D.N. Silachev, M.V. Gulyaev, L.D. Zorova, L.S. Khailova, L.V. Gubsky, Y.A. Pirogov, E.Y. Plotnikov, G.T. Sukhikh, D.B. Zorov // Chem. Biol. Interact. – 2015. – V. 237. – P. 175-182.

161) Snyder D.W. et al. Regional Distribution of Blood Flow during Arterial Hypertension Produced by Lesions of the Nucleus Tractus Solitarii in Rats. / D.W. Snyder, N. Doba, D.J. Reis // Circulation Research – 1978. – V. 42. – N. 1. – P. 87-91.

162) Song Z., Hatton G.I. Taurine and the control of basal hormone release from rat neurohypophysis. / Z. Song, G.I. Hatton // Exp. Neurol. – 2003. – V. 183. – N. 2. – P. 330-337.

163) Sorof J.M. et al. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. / J.M. Sorof, T. Poffenbarger, K. Franco, L. Bernard, R.J. Portman // J Pediatr. – 2002. – V. 140. – N. 6. – P. 660-666.

164) Sparrenberger F. et al. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. / F. Sparrenberger, F.T. Cichelero, A.M. Ascoli, F.P. Fonseca, G. Weiss, O. Berwanger, F. D. Fuchs // Journal of human hypertension. – 2009. – V. 23. – N. 1. – P. 12-19.

165) Steptoe A. Psychophysiological Stress Reactivity and Hypertension. / A. Steptoe // Hypertension – 2008. – V. 52. – P. 220-221.

166) Talman W.T., Robertson S.C. Glycine, like glutamate, microinjected into the nucleus tractus solitarii of rat decreases arterial pressure and heart rate. / W.T. Talman, S.C. Robertson // Brain research. – 1989. – V. 477. – N. 1. – P. 7-13.

167) Tkac I. et al. *In vivo* ^{1}H NMR spectroscopy of rat brain at 1 ms echo time. / I. Tkac, Z. Starcuk, I.Y. Choi, R. Gruetter // Magnetic resonance in medicine. – 1999. – V. 41. – P. 649-656.

168) Tolhurst G. et al. Glutamine triggers and potentiates glucagon-like peptide-1 secretion by raising cytosolic Ca^{2+} and cAMP. / G. Tolhurst, Y. Zheng, H.E. Parker, A.M. Habib, F. Reimann, F.M. Gribble // Endocrinology. – 2011. – V. 152. – N. 2. – P. 405-413.

169) Tsiropoulou S., McBride M., Padmanabhan S. Urine Metabolomics in Hypertension Research. / S. Tsiropoulou, M. McBride, S. Padmanabhan // Hypertension: Methods and Protocols. – 2017. – P. 61-68.

170) Tsuchiya M. et al. Cerebral blood flow and histopathological changes following permanent bilateral carotid artery ligation in Wistar rats. / M. Tsuchiya, K. Sako, S. Yura, Y. Yonemasu // Experimental brain research. – 1992. – V. 89. – N. 1. – P. 87-92.

171) Varga K. et al. Ethanol inhibition of stress-related tachycardia involves medullary NMDA receptors. / K. Varga, G. Lovas, M. Palkovits, G. Kunos // Eur J Pharmacol. – 1996. – V. 310. – N. 2-3. – P. 145-153.

172) Verger A. et al. Central pulse pressure is a determinant of heart and brain remodeling in the elderly: a quantitative MRI and PET pilot study. / A. Verger, A. van der Gucht, E. Guedj, P.Y. Marie, G. Hossu, D. Mandry, L. Joly // Journal of hypertension. – 2015. – V 33. – N. 7. – P. 1378-1385.

173) Wang Z. et al. Regional metabolic changes in the hippocampus and posterior cingulate area detected with 3-Tesla magnetic resonance spectroscopy in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. / Z. Wang, C. Zhao, L. Yu, W. Zhou, K. Li // Acta Radiologica. – 2009. – V. 50. – N. 3. – P. 312-319.

174) Yakobson G.S. et al. Morphophysiological aspects of effectiveness of preventive action of antihypertensive drugs on arterial pressure and target organs in the rats with inherited hypertension. / G.S. Yakobson, M.D. Shmerling, E.E. Fillyushina // Byul. SO RAMN – 2007. – V. 3 – P. 142-147.

175) Yao H. et al. Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. / H. Yao, S. Sadoshima, S. Ibayashi, Y. Kuwabara, Y. Ichiya, M. Fujishima // Stroke. – 1992. – V 23. – N. 11. – P. 1673-1677.

176) Yelinova V.I., Khramtsov V.V., Markel A.L. Manifestation of oxidative stress in the pathogenesis of arterial hypertension in ISIAH rats. / V.I. Yelinova, V.V. Khramtsov, A.L. Markel // Biochemical and biophysical research communications. – 1999. – V. 263. – N. 2. – P. 450-453.

177) Zhu X. et al. Effects of Alzheimer disease on fronto-parietal brain N-acetylaspartate and myo-inositol using magnetic resonance spectroscopic imaging. / X. Zhu, N. Schuff, J. Kornak, B. Soher, K. Yaffe, J. H. Kramer // Alzheimer Dis Assoc Disord. – 2006. – V. 20. – N. 2. – P. 77-85.

178) Zwingmann C., Richter-Landsberg C., Leibfritz D. ^{13}C isotopomer analysis of glucose and alanine metabolism reveals cytosolic pyruvate compartmentation as part of energy metabolism in astrocytes. / C. Zwingmann, C. Richter-Landsberg, D. Leibfritz // Glia. – 2001. – V. 34. – N. 3. – P. 200-212.