

Информация о завершенной теме (№ 9)

1. Название темы : ИЗУЧЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ И МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

2. Исполнители:

Руководитель темы академик РАН, профессор	Шляхто Е.В.
Ответственный исполнитель профессор, д.м.н	Цырлин В.А.
Исполнители : ведущий научный сотрудник, д.б.н.	Лопатина Е.В.
старший научный сотрудник, к.м.н.	Плисс М.Г.
старший научный сотрудник, к.б.н.	Щербин Ю.И.
старший научный сотрудник, к.б.н.	Кузьменко Н.В.
заведующий НИЛ ренгенэндоваскулярной хирургии, к.м.н.	Зверев Д.А.
старший научный сотрудник, д.м.н.	Свиричев Ю.В.
старший научный сотрудник, к.м.н.	Мамонтов О.В.
старший научный сотрудник, к.м.н.	Емельянов И.В.
старший научный сотрудник, к.м.н.	Звартау Н.Э.

3. Цель проекта: проанализировать особенности регуляции сигнальной функции различных изоформ Na⁺, K⁺-АТФазы кардиомиоцитов в условиях использования морфометрических и цитологических методов исследования; получить

экспериментальные данные, доказывающие, что артериальный барорецепторный рефлекс принимает участие в долговременной регуляции артериального давления и препятствует его длительному повышению при возмущающем воздействии; доказать, что у больных гипертонической болезнью с синдромом обструктивного апноэ во сне снижение контроля артериального давления сочетается с повышением тонуса кожно-мышечных сосудов и неспецифической вазомоторной реактивности; установить зависимость между активностью барорецепторного рефлекса и выраженностью апноэ во сне и определить эффективность и безопасность гипотензивного эффекта деструкции почечных нервов у больных гипертонической болезнью, резистивных к консервативной терапии.

4. Основные результаты

При проведении экспериментальных исследований было показано, что как ацетилхолин, так и норадреналин в определенных концентрациях могут усиливать рост эксплантатов ткани сердца в культуре ткани, но этот эффект реализуется через разные механизмы. Если влияние ацетилхолина проявляется через активацию Na⁺, K⁺-АТФазы в плазматической мембране, то эффект норадреналина опосредован стимуляцией β_1 адренорецепторов кардиомиоцитов и не направлен непосредственно на Na-K-АТФазу.

Получены экспериментальные данные, доказывающие, что артериальный барорецепторный рефлекс принимает участие в долговременной регуляции артериального давления и препятствует его длительному повышению при возмущающем воздействии. Длительное повышение артериального давления в условиях пережатия почечной артерии наблюдается у животных с исходно низкой величиной артериального барорецепторного рефлекса. Возникающая артериальная гипертензия в этих случаях сопровождается усилением активности симпатической нервной системы.

В экспериментальных условиях показано, что денервация ишемизированной почки, хотя и снижает активность симпатической нервной системы, но не предотвращает развития артериальной гипертензии разного генеза. Однако денервация обеих почек у крыс с устойчивой реноваскулярной гипертензией нормализует уровень артериального давления. Высказано предположение, что основное значение в повышении активности симпатической нервной системы при ишемии почки имеет усиление афферентного потока из ее структурных образований.

В экспериментах на нормотензивных (линия Wistar) и гипертензивных (линия SHR) крысах изучены характеристики симпатического и соматического рефлексов до и после перерезки спинного мозга. Проведенные исследования показали, что у крыс с целостным мозгом при стимуляции афферентных нервов, входящих в плечевое сплетение,

в симпатическом нерве регистрируется разряд, состоящий из трех волн, а в соматическом – из двух волн. Суммарная величина сомато-симпатического рефлекса у гипертензивных животных была больше на 54 %, чем у нормотензивных крыс, а сомато-соматического – на 70%. Показано, что после спинализации животных величины симпатического и соматического рефлексов у нормотензивных крыс уменьшились на 85 и 83 %, соответственно. Величины симпатического и соматического рефлекторных ответов у крыс линии SHR уменьшились на 88 и 84 %. При этом у крыс линии SHR величины как сомато-симпатического, так и сомато-соматического рефлексов оставались большими по амплитуде, чем у крыс линии Wistar (рис.1).

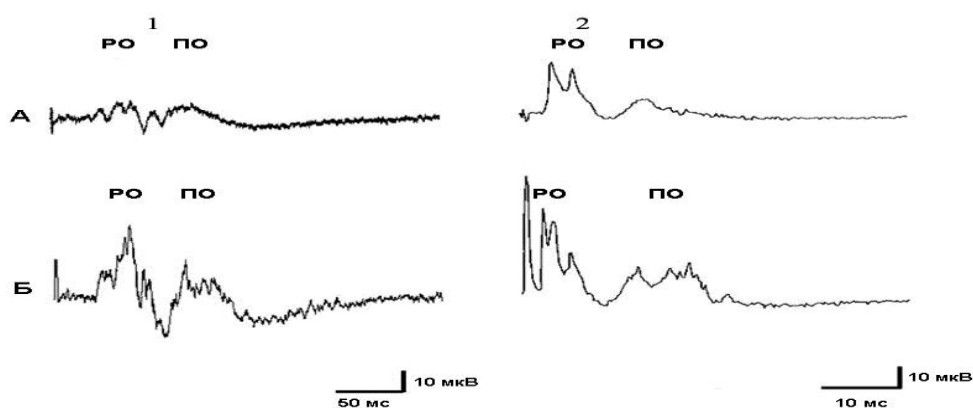


Рис. 1. Симпатический (1) и соматический (2) рефлекс у крыс линии Wistar (А) и линии SHR (Б) с интактной нервной системой (усреднение 20-50 реализаций, отдельные опыты). РО – ранний компонент разряда, ПО – поздний компонент разряда.

Проведенные наблюдения в этой серии экспериментов позволяют сделать заключение, что при экспериментальной артериальной гипертензии усилены процессы нисходящего облегчения не только симпатических нейронов, но и нервных элементов, имеющих отношение к регуляции соматических процессов. У этих животных, одновременно, увеличена функциональная активность нервных элементов не только на уровне мозгового ствола, но и сегментарных структур.

В проведенных клинических исследованиях показано что у больных гипертонической болезнью с синдромом обструктивного апноэ во сне снижение контроля артериального давления сочетается с повышением тонуса кожно-мышечных сосудов и неспецифической вазомоторной реактивности, тогда как неспецифическая хронотропная реактивность при этом уменьшается. Установлено, что снижение барорефлекторной

регуляции ритма сердца ассоциируется с выраженностью апноэ

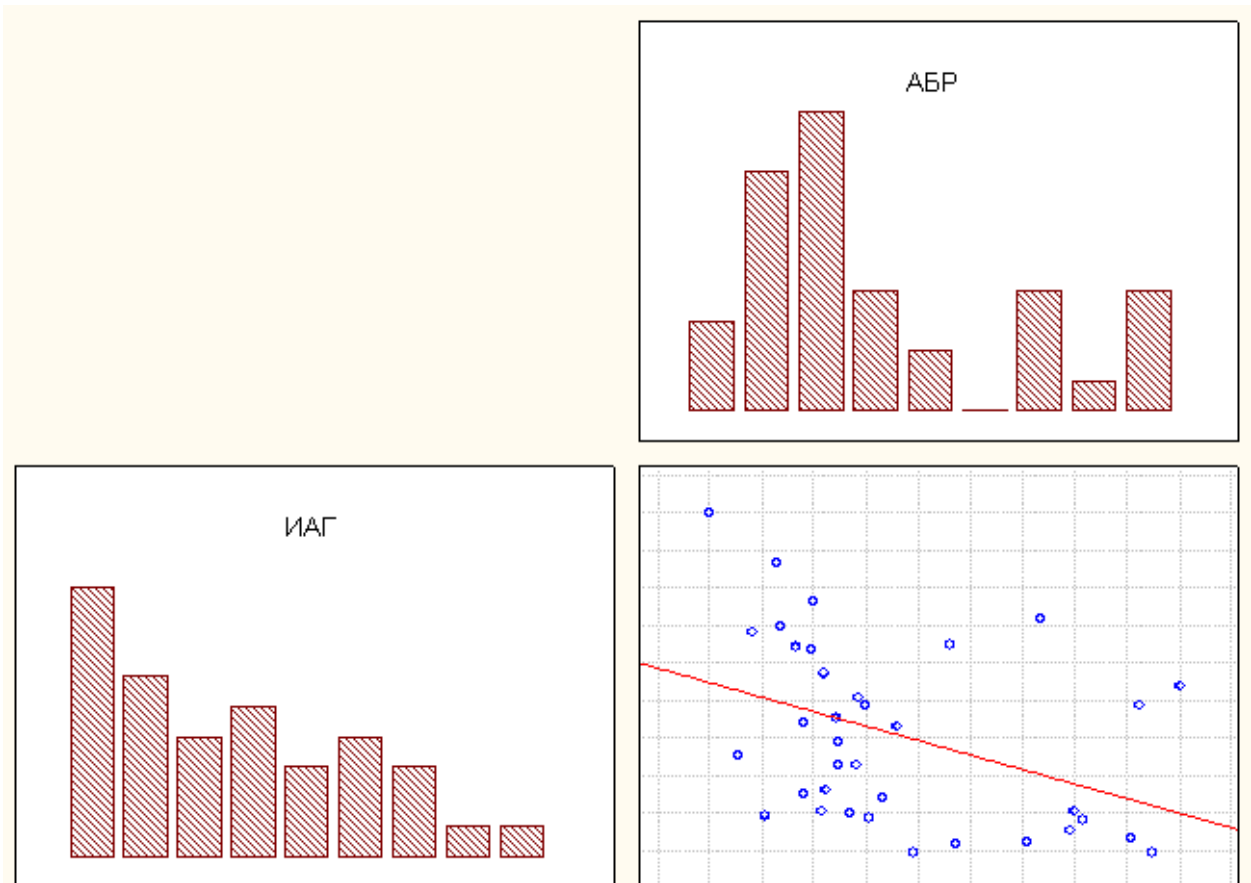


Рис. 2. Отрицательная связь между величиной спонтанного артериального барорефлекса (АБР) и индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ).

(рис.2). Полученные результаты подтверждают часто выявляемый факт снижения барорефлекса у больных гипертонической болезнью. Известно, что у таких пациентов течение артериальной гипертонии имеет черты злокачественного процесса. Согласованность данных различных методов математического анализа позволяет заключить, что барорефлекторная дисфункция зависит от степени нарушений дыхания во сне. Причины дисфункции артериального барорефлекса у больных с апноэ во сне в настоящее время не могут быть полностью объяснены. Существуют различные теории, по одной из которых предполагается некоторый параллелизм нарушений функции хеморецепторного и механорецепторного аппарата каротидного синуса. Вместе с тем, нельзя исключить и вторичный характер барорефлекторной дисфункции при выраженном нарушении дыхания во сне, связанной с более выраженными изменениями системной гемодинамики.

Сложность проведение денервации почек у пациентов с артериальной гипертонией, резистивных к консервативной терапии, обусловлена строением почечных артерий.

Проведенные исследования показали, что «нормальная анатомия» почечных артерий наблюдалась лишь у 16% больных резистентной АГ, в остальных случаях отмечались те или иные анатомические варианты или заболевания (рис.3).

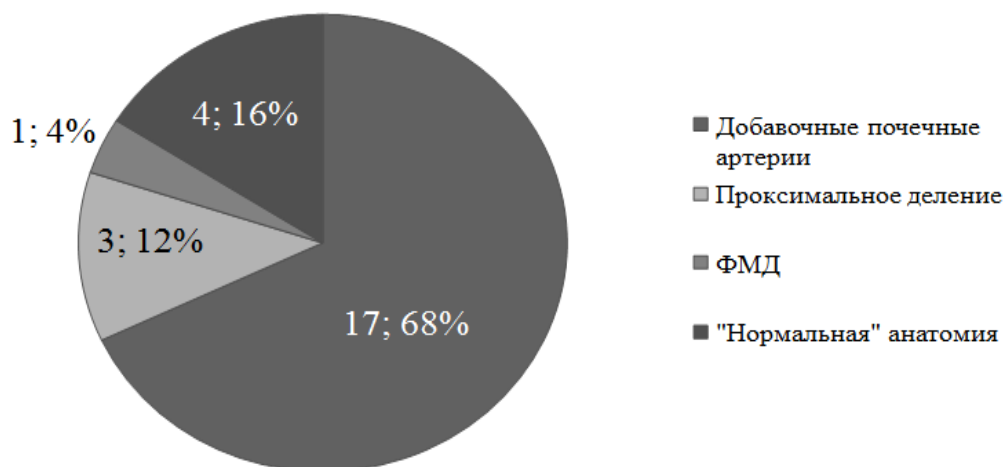


Рис. 3. Анатомия почечных артерий у больных резистентной артериальной гипертензией по данным мультиспиральной компьютерной томографии в сосудистом режиме (ФМД, фибромускулярная дисплазия).

. Уровень «офисного» артериального давления после денервации почек уменьшился со $182 \pm 6 / 107 \pm 6$ мм рт. ст. до $158 \pm 5 / 89 \pm 9$ мм рт. ст. Схожие данные наблюдались и при оценке изменения уровня центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны, отмечалось снижение со $179 \pm 6 / 97 \pm 8$ мм рт. ст. до $153 \pm 2 / 86 \pm 5$ мм рт. ст. через 6 месяцев после процедуры. У всех больных в течение 24 часов после процедуры ренальной денервации отмечалось достоверное снижение концентрации метанефринов в плазме крови ($0,76 \pm 0,09$ против $0,36 \pm 0,10$ нмоль/л; $P < 0,05$). Снижение концентрации метанефринов в плазме крови сохранялась и через 6 месяца наблюдения у всех пациентов ($0,38 \pm 0,3$ нмоль/л). При этом через 6 месяцев наблюдения у ряда пациентов наблюдалось снижение уровня как периферического АД, так и центрального аортального давления ниже $140/90$ мм рт. ст., то есть было достигнуто целевое артериальное давление. Следует отметить, что антигипертензивная эффективность процедуры подтверждалась и данными суточного мониторинга артериального давления. Осложнений в во время выполнения ренальной денервации, в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде не возникло. Также не отмечалось существенных изменений скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в течение 6 месяцев

наблюдения, по результатам доплерографии сосудов почек, данных за развитие стеноза почечной артерии после процедуры не получено .

Перечень публикаций по теме

1. Lopatina E.V., Yachnev J.L., Penniyaynen V.A. et al. Modulation of signal-transducing function of neuronal membrane Na,K,ANP-ase by endogenous ouabain and endogenous ouabain and low-power infrared radiation leads to pain relief. *Med.Chemistry*, 2012, 8, 33 – 39.
2. Лопатина Е.В., Пеннийайнен В.А., Цырлин В.А. Исследование влияния норадреналина и селективных b1-адреноблокаторов на рост эксплантатов ткани сетчатки БЭБМ . - 2012 г., - Том 153, № 1 . – С. 56-59.(имп.ф.0,360)
3. Пеннийайнен В.А., Кипенко А.В., Лопатина Е.В., Крылов Б.В. Влияние уабаина на рост эксплантатов кожи в органотипической культуре. - БЭБМ – 2012-Т.154., N10., С. 410-412.(имп.ф.0,360)
4. Емельянов И.В., Авдоница Н.Г., Иваненко В.В., Коростовцева Л.С., Свиричев Ю.В., Конради А.О. Причины резистентности к терапии пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией: анализ работы специализированного центра // Артериальная гипертензия.-2012. - т.18, № 2. - С. 96 – 101. (ИФ 0,298)
5. Емельянов И.В., Конради А.О., Багров А.Я. Спонтанный барорефлекс у больных с резистентной артериальной гипертензией: изменения во время теста с солевой нагрузкой // Артериальная гипертензия -2012, т.18, № 4, С. 292 – 297. (ИФ 0,298)
6. V. A. Tsyrlin, N. V. Kuzmenko, M. G. Pliss, Yu. I. Shcherbin The Somatosympathetic Reflex in Rats with Different Models of Arterial Hypertension, *Neuroscience and Behavioral Physiology: Volume 43, Issue 2 (2013), Page 244-250.*
7. Мамонтов О.В., Свиричев Ю.В., Киталаева К.Т., Звартау Н.Э., Ротарь О.П., Конради А.О., Калинин А.Л., Шляхто Е.В. Особенности автономной регуляции кровообращения у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне. // Артериальная гипертензия. - 2013. - т.18, №6. - С. 560-569. (ИФ 0,298)
8. Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Рубанова Н.С. Барорецепторный рефлекс и адаптация висцеральных систем при развитии реноваскулярной гипертензии. *Артериальная гипертензия*, 2013, т. 19, № 1, С. 32 – 37.(имп.ф.-0,298)
9. Vitaly A. Tsyrlin Michael M. Galagudza, Nataly V. Kuzmenko, Michael G. Pliss, Nataly S. Rubanova, Yury I. Shcherbin. Arterial Baroreceptor Reflex Counteracts Long-Term Blood Pressure Increase in the Rat Model of Renovascular Hypertension. *PLoS One*. 2013 ;8(6):e64788. doi: 10.1371/journal.pone.0064788(импакт фактор – 4,35)
10. Цырлин В.А. Долговременная регуляция артериального давления: факты и гипотезы, *Успехи физиол.наук*, 2013, 44, 2, 14 – 29 (импакт фактор – 0,429)
11. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Рубанова Н.С., Цырлин В.А. К механизму повышения артериального давления при пережатии почечной артерии у крыс линии Wistar. *Артериальная гипертензия*, 2013, т.19, №3, С.221 -226.(имп.ф.-0,298)
12. Щербин Ю.И., Цырлин В.А. Сомато-симпатический и сомато-соматический рефлекс у крыс со спонтанной артериальной гипертензией. *Росс.физиол.журн.*, 2014,Т.1, С.61 – 72. (имп.ф.-0,3).
13. Звартау Н.Э., Зверев Д.А., Конради А.О. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии — быть или не быть? // *Артериальная гипертензия*. - 2014. - №2. - С.125-127. (ИФ 0,392)
14. Емельянов И.В., Авдоница Н.Г., Мамонтов О.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Состояние спонтанного артериального барорефлекса как предиктор эффективности терапии при резистентной артериальной гипертензии. // *Артериальная гипертензия*. -2014. - Т. 20, №2. - С. 86-91. (ИФ 0,392)