



# Эффекты ингибирования звеньев ренин-ангиотензиновой системы головного мозга у крыс НИСАГ с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией

Л.О. Климов<sup>1, 2</sup>✉, М.А. Рязанова<sup>1</sup>, Л.А. Федосеева<sup>1</sup>, А.Л. Маркель<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное исследовательское учреждение Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) – одна из основных систем, регулирующих артериальное давление и водно-солевой гомеостаз организма и участвующих в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Ангиотензиновые пептиды – продукты ферментативного гидролиза ангиотензиногена – могут синтезироваться как в кровяном русле, так и в тканях, в том числе в различных отделах головного мозга. Исследования локальных тканевых РАС в контексте артериальной гипертензии ведутся уже достаточно давно. Показано, что стойкое повышение уровня артериального давления (АД) часто ассоциировано с изменениями в работе центральной (мозговой) РАС в различных моделях гипертонической болезни (ГБ) и у людей. Тем не менее до сих пор до конца не ясно, являются ли данные изменения сами по себе достаточными для формирования гипертензивного статуса и можно ли использовать звенья центральной РАС в качестве мишеней для терапии гипертонической болезни. В работе исследовано влияние длительного ингибирования РАС головного мозга на артериальное давление и экспрессию генов РАС в тканях головного мозга и почке у крыс с наследственной стресс-индуцированной артериальной гипертензией (линия НИСАГ). Ингибирование проводили с использованием широко распространенных фармакологических агентов – лозартана и бенazeприла. Для доставки препаратов в боковой желудочек мозга использовали осмотические минипомпы. Эксперимент продолжался 13 дней. Показано, что длительное ингибирование центральной РАС, в частности рецептора ангиотензина II первого типа, у крыс НИСАГ способно приводить к снижению АД и значительным изменениям в уровне экспрессии генов мозговой РАС. При этом содержание мРНК генов РАС почки у крыс НИСАГ не изменяется. Таким образом, показано, что мозговая РАС играет важную роль в патогенезе и поддержании гипертензивного статуса при стресс-индуцированной форме ГБ.

Ключевые слова: гипертензия; крысы НИСАГ; центральная РАС; экспрессия мРНК генов; артериальное давление.

## КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Климов Л.О., Рязанова М.А., Федосеева Л.А., Маркель А.Л. Эффекты ингибирования звеньев ренин-ангиотензиновой системы головного мозга у крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ). Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(6):735-741. DOI 10.18699/VJ17.29-o

## HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Klimov L.O., Ryazanova M.A., Fedoseeva L.A., Markel A.L. Effects of brain renin-angiotensin system inhibition in rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH). Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(6):735-741. DOI 10.18699/VJ17.29-o (in Russian)

Received 07.06.2017  
Accepted for publication 26.06.2017  
Online 02.10.2017  
© AUTHORS, 2017

✉ e-mail: maple1708@mail.ru

## Effects of brain renin-angiotensin system inhibition in ISIAH rats with inherited stress-induced arterial hypertension

L.O. Klimov<sup>1, 2</sup>✉, M.A. Ryazanova<sup>1</sup>,  
L.A. Fedoseeva<sup>1</sup>, A.L. Markel<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

The renin-angiotensin system (RAS) is one of the main systems regulating arterial pressure and water-salt homeostasis of the body and is involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Angiotensin peptides – products of enzymatic hydrolysis of angiotensinogen – can be synthesized not only in the blood stream, but also in tissues, including various regions of the brain. Studies of local tissue RAS in the context of arterial hypertension have been conducted for a long time. It has been shown that a steady arterial pressure increase is often associated with changes in the functioning of the central (brain) RAS in various animal models of hypertensive disease and in humans. Nevertheless, it is still not completely clear whether these changes alone are sufficient for the formation of hypertensive status, and whether the components of the central RAS can be used as targets for the treatment of hypertensive disease. Effects of prolonged inhibition of the brain RAS on blood pressure and expression of RAS genes in brain and kidney tissues in ISIAH (inherited stress-induced arterial hypertension) rats were studied. Inhibition was performed using widely used pharmacological agents, losartan and benazepril. Osmotic minipumps were used to deliver drugs to the lateral ventricle of the brain. It was shown that prolonged inhibition of the central RAS, AT1 receptors in particular, can lead to a decrease in blood pressure and significant changes in the level of expression of brain RAS genes in ISIAH rats. The mRNA level of RAS genes in the kidney does not significantly change due to this inhibition. Thus, the participation of the central RAS in the pathogenesis and maintenance of hypertensive status during stress induced form of hypertensive disease in ISIAH rats was confirmed.

Key words: hypertension; ISIAH rats; central RAS; mRNA expression; blood pressure.

Гипертоническая болезнь (ГБ) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у взрослых и пожилых людей во всем мире. Данная патология не только снижает качество жизни больных, но и сопровождается повышением риска развития таких осложнений, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов, нефросклероз и др. Сложность проблемы, стоящей перед исследователями, заключается в том, что ГБ – мультифакторная патология. Она может развиваться вследствие разных генетических и средовых причин, которые к тому же могут действовать как изолированно, так и во взаимодействии друг с другом. Гены и среда примерно в одинаковой степени ответственны за вероятность развития ГБ в человеческой популяции.

Крысы с наследственной индуцируемой стрессом артериальной гипертонией (НИСАГ/ISIAH) представляют одну из наиболее удобных моделей для изучения развития ГБ человека, так как эта линия моделирует развитие гипертонии вследствие воздействия психоэмоционального стресса. Крысы НИСАГ имеют специфические для ГБ морфологические изменения органов, в том числе изменения морфологии почек и гипертрофию левого желудочка сердца (Markel, 1992). У крыс НИСАГ в плазме крови также изменен профиль реакции на стресс катехоламинов и кортикостероидов (Антонов и др., 2015).

Исследования ключевых генов, способных приводить к формированию ГБ, показали, что они участвуют в регуляции функции основных физиологических систем контроля артериального давления (АД), и прежде всего ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (Unger, 2002). Действующим агентом РАС является ангиотензин II (Ang II). Компоненты системы синтезируются практически во всех тканях организма, поэтому важен не только факт их синтеза и количество того или иного компонента, но и локализация, так как локальные «тканевые» РАС могут в значительной степени оказывать влияние на работу ключевых органов регуляции АД. Особое значение имеет РАС головного мозга.

Наличие отдельных компонентов РАС в тканях ЦНС было известно с 1970-х гг. В 1978 г. D. Ganten и G. Speck доказали возможность синтеза Ang II непосредственно в тканях головного мозга и была сформулирована концепция автономной мозговой РАС (Ganten, Speck, 1978). РАС мозга в определенном смысле независима от состояния системной РАС, поскольку основные циркулирующие в крови компоненты данной системы не способны преодолеть гематоэнцефалический барьер (Young, Davisson, 2015). Компоненты РАС активно синтезируются в циркумвентрикулярной области, а также в структурах продолговатого мозга, в особенности в ростральной вентролатеральной (RVLM) и каудальной вентролатеральной (CVLM) областях, и ядре одиночного пути (NTS) (McKinley et al., 2003). Несмотря на то что со времени открытия центральной РАС прошло уже много лет, представления о ее функциях до сих пор до конца не исследованы, также расширяются представления о количестве генов, вовлеченных в ее работу. Помимо этого, имеются данные о взаимодействии центральной РАС и множества других регуляторных систем внутри различных отделов головного мозга (Goyal et al., 2010; Grobe et al., 2010;

Hilzendeger et al., 2012). Ang II, синтезируемый в тканях головного мозга, обладает множеством эффектов. Он взаимодействует с рецепторами нескольких типов, и эти взаимодействия лежат в основе осуществления большого числа нейрофизиологических событий и процессов, как физиологических, так и патологических: стресс, память, инсульт, болезнь Альцгеймера, алкоголизм, депрессия (Wright, Harding, 2013). Так же как и системная, мозговая РАС связана с регуляцией АД и развитием гипертонической болезни. Однако до сих пор не ясно, каким образом изменения в работе центральной РАС связаны с развитием стресс-индуцированной формы ГБ и, главное, посредством взаимодействия с какими генетико-физиологическими системами эти изменения реализуются.

Экспериментально показано, что большая часть изменений в работе центральной РАС, ассоциированных с повышением АД, в той или иной степени связана с повышенной стимуляцией рецепторов ангиотензина II первого типа (AT1) или с их увеличенной концентрацией (Reja et al., 2006; Bader, 2010). В результате такие изменения в ключевых по отношению к контролю АД структурах головного мозга могут приводить к активации симпатической нервной системы (Huang et al., 2006; Bader, 2010). Так возникает важный для практической медицины вопрос: возможно ли с помощью долговременной блокады звеньев РАС головного мозга снизить уровень АД при стресс-зависимой артериальной гипертонии, моделью которой являются крысы линии НИСАГ.

## Материалы и методы

В работе использованы шестимесячные крысы-самцы НИСАГ. Крыс содержали в условиях конвенционального вивария для экспериментальных животных ИЦИГ СО РАН с 12-часовым циклом день-ночь и неограниченным доступом к воде и пище. Крысы, поступившие в опыт, находились в индивидуальных клетках не менее трех дней до начала эксперимента.

Животных, которым были имплантированы минипомпы, разделили на три группы (по пять крыс в каждой группе): 1) контрольная группа крыс НИСАГ, получавших искусственную спинно-мозговую жидкость (приготовлена по методике, рекомендованной производителем осмотической минипомпы [http://www.alzet.com/products/guide\\_to\\_use/cfs\\_preparation.html](http://www.alzet.com/products/guide_to_use/cfs_preparation.html)); 2) экспериментальная группа № 1 крысы НИСАГ, получавшие раствор лозартана – блокатора рецепторов AT1A (Cozaar®; Merck Sharp&Dohme) в искусственной спинно-мозговой жидкости в количестве 1 мг/кг веса животного в день; 3) экспериментальная группа № 2 крысы НИСАГ, получавшие раствор беназеприла – ингибитора ACE (Fortekor®; Novartis Sante Animale S.A.S.) в искусственной спинно-мозговой жидкости в количестве 250 мкг/кг веса животного в день. Дозировка лозартана выбрана в соответствии с результатами работ (Kishi et al., 2015); беназеприла – рассчитана как эквимоллярная по отношению к известной эффективной концентрации его аналога каптоприла (Okuno et al., 1983). Срок хронического введения препаратов составил 13 дней.

За неделю до измерения систолического АД животных помещали в отдельные клетки. Систолическое АД измеряли косвенно методом хвостовой манжеты под действием

Primers used in the work

Gene	Primer sequence	T <sub>annealing</sub> , °C	T <sub>detection</sub> , °C
<i>Rpl30</i>	F-5'-ATGGTGGCTGCAAAGAAGAC-3' R-5'-CAAAGCTGGACAGTTGTTGG-3'	61–64	84
<i>Ace</i>	F-5'-ATGGTACAGAAGGGCTGGAA-3' R-5'-TTGTAGAAGTCCACGCAGA-3'	62	88
<i>Ace2</i>	F-5'-TGCCGACCAAAGCATTAAAG-3' R-5'-TCTCTCATGGCATAGGCAAC-3'	63	84
<i>Agt</i>	F-5'-CCTCGCTCTCTGGACTTATC-3' R-5'-CAGACTGAGGTGCTGTTG-3'	63	87
<i>Agtr1a</i>	F-5'-AAATGAGCACGCTTTCTTACCG-3' R-5'-TGAGGCAGGGTGAATGGTCC-3'	63	86
<i>Agtr2</i>	F-5'-ACAAACCGGCAGATAAGCAT-3' R-5'-GAGAGGAAGGGTTGCCAAA-3'	63	83
<i>Ren</i>	F-5'-CCTGGGAGTCAAAGAGAAGA-3' R-5'-ACAGGTCATCGTTCCTGAAG-3'	64	84

эфирного наркоза, чтобы исключить влияние психологического стресса, вызванного процедурой измерения. АД у каждого животного было измерено за один-два дня до операции, на седьмой день после имплантации насоса и на тринадцатый день. На следующий день после второго измерения крысы были подвергнуты эвтаназии.

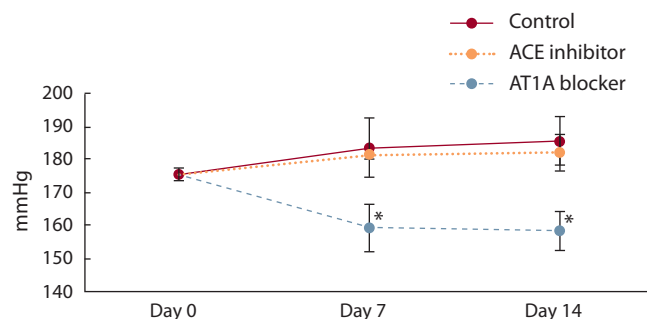
Координаты для установки канюли были подобраны в соответствии с координатами атласа мозга крысы (Rachinos, Watson, 2007) и впоследствии проверены экспериментально на аналогичных по весу и возрасту крысах НИСАГ. Сверление трепанационного отверстия производили на 1.0 мм каудальнее от Брегмы и 1.0 мм латеральнее от сагиттального шва. Канюлю (внешний диаметр иглы = 0.36 мм; длина от плоскости прикрепления к черепу = 5 мм) погружали в трепанационное отверстие перпендикулярно плоскости черепа на глубину 5.0 мм.

Эвтаназию осуществляли путем мгновенной декапитации. Биологический материал – образцы почек, гипоталамуса и продолговатого мозга – быстро выделяли и помещали в жидкий азот, а затем хранили при -70 °C до выделения РНК.

Выделение мРНК, последующее получение кДНК и полуколичественный анализ содержания исходной мРНК исследуемых генов с помощью RT-PCR проводили аналогично методике, описанной в (Klimov et al., 2016). Характеристики использованных праймеров приведены в таблице.

**Результаты и обсуждение**

У исследуемых крыс НИСАГ блокада мозговых рецепторов ангиотензина II 1A типа AT1A приводит к достоверному снижению АД относительно контрольных животных, получавших плацебо (искусственную спинномозговую жидкость). В то же время применение ингибитора АСЕ не оказывало сколько-нибудь заметного действия на АД (рис. 1) по сравнению с контрольными животными. Нужно отметить, что достоверный эффект снижения АД у крыс экспериментальной группы, получавших блокатор ангиотензинового рецептора, наблюдался как спустя семь

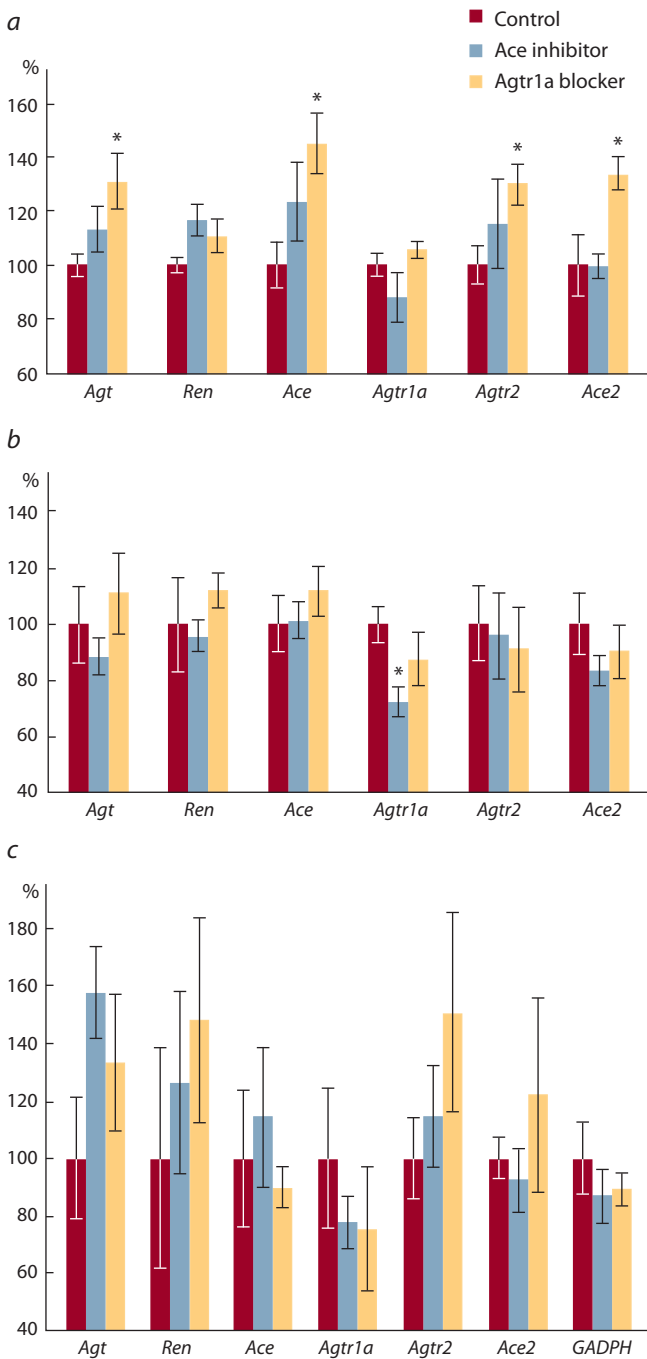


**Fig. 1.** Systolic blood pressure (mmHg) in ISIAH rats in the experiment on RAS blocker injection.

Asterisks mark the values of the experimental groups differing significantly ( $p < 0.05$ ) from rats in the control group, which received artificial cerebrospinal fluid.

дней после начала инфузии, так и через тринадцать дней эксперимента.

Результаты этого опыта в целом согласуются с данными исследователей, которые работают на других животных моделях гипертонической болезни. Так, в эксперименте, проведенном коллективом T. Nakata (2001), показано, что введение блокатора рецептора AT1A в боковой желудочек мозга с помощью миниомп в различных дозах вызывает эффект снижения АД у крыс Wistar с гипертонией, индуцированной введением нитро-L-аргинин-метилового эфира. Похожие результаты получены и на другой известной генетической модели гипертонии – крысах SHRSP, у которых интрацеребровентрикулярное введение блокатора ангиотензиновых рецепторов лозартана в течение 14 дней вызвало достоверное снижение АД более чем на 40 мм рт. ст. (Kishi et al., 2015). Показано также, что введение лозартана в паравентрикулярное ядро гипоталамуса способно компенсировать прессорные эффекты, вызываемые введением Ang II в данную структуру и, таким образом, ингибировать его гипертензивное действие (Qi et al., 2013).



**Fig. 2.** Relative contents of mRNAs of RAS genes in ISIAH rats after prolonged RAS blocker injection into the lateral ventricles of the brain as percentages of the level in the control group: (a) medulla oblongata, (b) hypothalamus, (c) kidneys.

Asterisks mark the values of the experimental groups differing significantly ( $p < 0.05$ ) from rats in the control group.

Что касается ингибирования АСЕ, которое не привело к снижению АД, то этот результат может быть связан с развитыми компенсаторными реакциями, возникающими в ответ на ингибирование АСЕ у крыс НИСАГ, а именно с активацией АСЕ-независимых механизмов генерации Ang II. К таковым можно отнести конверсию Ang I в Ang II химазой, обнаруженной в тканях мозга многих

млекопитающих, в том числе гипертензивных крыс SHR (Yoshida et al., 2014). В результате такого альтернативного пути может генерироваться достаточное количество Ang II для стимуляции рецепторов AT1A и поддержания АД на повышенном у гипертензивных крыс уровне.

В нашем эксперименте длительное введение блокатора AT1A в боковой желудочек мозга с помощью осмотических минипомп привело к достоверному повышению в продолговатом мозге уровней мРНК генов *Agt*, *Ace*, *Agtr2* и *Ace2* на 31, 45, 30 и 34 % относительно контрольной группы соответственно (рис. 2, а).

Аналогичное введение ингибитора АСЕ не вызвало в продолговатом мозге достоверных изменений в уровнях мРНК исследуемых генов. Введение блокатора AT1A в боковой желудочек не приводило к достоверным изменениям в гипоталамусе. Аналогичное введение ингибитора АСЕ снизило уровень мРНК гена рецептора *Agtr1a* в гипоталамусе на 28 % (рис. 2, б).

В поддержании уровня АД, которое является одной их основных характеристик для организма, важнейшую роль играет так называемая «установочная точка» (set point) в центральном мозговом механизме регуляции АД. Известно, что базовой структурой головного мозга в осуществлении барорефлекса являются ядра одиночного пути продолговатого мозга (Zanutto et al., 2010). У большинства исследованных видов животных уровень АД стремится к конкретным значениям, характерным для определенных условий. Как у зрелых крыс неселекционированной популяции Вистар, так и у человека в норме уровень систолического АД находится в районе 120 мм рт.ст. Отклонения от нормальных условий, такие как эмоциональный стресс, смена солевой диеты и прочие средовые факторы, могут в той или иной степени обратимо влиять на уровень АД. Именно обратимость таких воздействий дает возможность считать, что существует определенная система, регулирующая уровень АД по его отклонению от базовой установочной точки, которая и реализуется в виде барорефлекса. При этом положение set point детерминировано генетически, но может изменяться под влиянием некоторых воздействий (Tank et al., 2001).

Есть данные о том, что изменение установочной точки барорефлекса напрямую связано с изменением уровня Ang II в тканях мозга, в частности в продолговатом мозге (Saigusa, Arita, 2014). Так, хроническое повышение экспрессии мРНК *Agt* и *Ren* с помощью искусственного встраивания дополнительных копий этих генов вело к хроническому увеличению частоты сердечных сокращений у мышей (Merrill et al., 1996). Активация симпатической нервной системы (СНС) после введения в боковые желудочки Ang II выявлена и у кроликов (Gao et al., 2005). Установлено, что микроинъекция Ang II в ядро одиночного пути продолговатого мозга крыс SHR и нормотензивных крыс вызывает дозозависимое повышение АД и частоты сердечных сокращений. Одновременно с этим значительно снижалась и чувствительность барорефлекса у крыс SHR. А длительное повышение уровня Ang II ингибировало барорецепторную функцию как у нормотензивных, так и у гипертензивных (SHR) крыс (Casto, Phillips, 1986).

Ранее мы показали, что у взрослых крыс НИСАГ (6 мес.) экспрессия основных компонентов РАС в продолговатом



мозге и гипоталамусе находится на уровне нормотензивного контроля. В то же время у молодых крыс НИСАГ (1.5 мес.) в гипоталамусе обнаружили высокий уровень экспрессии мРНК *Agt* и *Agtr1a*, а в продолговатом мозге – высокий уровень экспрессии мРНК *Agt* и *Agtr2* (Климов и др., 2012). Таким образом, существует генетически детерминированная отправная точка для хронического нейрогенно обусловленного увеличения уровня АД у крыс НИСАГ.

В нашем эксперименте длительное интрацеребровентрикулярное введение блокаторов *Agtr1a* привело к тому, что АД через семь дней было снижено относительно контрольной группы на 23 мм рт. ст. и в конце эксперимента – на 27 мм рт. ст. В результате такого изменения экспрессия мРНК четырех генов РАС в продолговатом мозге у животных экспериментальной группы была изменена, в том числе экспрессия мРНК *Agt* и *Ace*. Предположительно, это продиктовано необходимостью вернуться к характерным для взрослых крыс НИСАГ значениям АД, обусловленным измененным относительно нормотензивных крыс положением установочной точки.

Помимо сдвига установочной точки барорефлекса существует еще одна группа *Ang II* – зависимых механизмов, связанных с активацией СНС. В нее входят механизмы, затрагивающие функцию RVLM (Dampney et al., 2002). Это прежде всего активация СНС посредством накопления активных форм кислорода (Zimmerman et al., 2004; Hirooka, 2011; Gabor, Leenen, 2012). Еще один процесс активации центров СНС реализуется через *Ang II* – индуцированное ингибирование ГАМК-эргического торможения нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Активация таких нейронов, в свою очередь, приводит к возбуждению нейронов RVLM. Механизм реализуется через чувствительные к коклюшному токсину  $G_{i/o}$ -белки (Chen, Pan 2007; Carlson, Wyss, 2008).

Упоминания заслуживает и тот факт, что *Ang II*, находящийся в системном кровотоке, тоже способен влиять на структуры мозга и активировать СНС. Так, системный *Ang II* может действовать на мозг через участки, не защищенные гематоэнцефалическим барьером. Ангиотензин-зависимые нейронные пути, опосредующие такую активацию, протекают от нейронов в циркумвентрикулярных органах, таких как субфорникальный и сосудистый органы терминальной пластинки, которые расположены вне гематоэнцефалического барьера, до паравентрикулярного ядра в гипоталамусе и далее проецируются в RVLM (Cato, Toney, 2005; Leenen, 2014).

По-видимому, один или несколько из названных выше механизмов реализуется у крыс НИСАГ, вызывая либо сдвиг установочной точки барорефлекса в сторону ее повышения, либо хроническую активацию СНС и, как следствие, повышение тонуса сосудов и гипертонию.

Что касается отмеченной нами активации так называемого антигипертензивного плеча РАС (Ferreira et al., 2010), а именно генов *Ace2* и *Agtr2*, то это может быть связано с компенсаторными реакциями на накопление *Ang II*. Известно, что как блокада АТ1, так и ингибирование АСЕ ведут к накоплению в тканях субстратов АСЕ2: *Ang I* и *Ang II*, и в результате это приводит к усилению синтеза АСЕ2 (Ishiyama et al., 2004; Huang et al., 2010). Повышен-

ный уровень экспрессии рецепторов АТ2 также может возникать в процессе компенсации чрезмерных прессорных эффектов, вызываемых высокой концентрацией *Ang II* (Gao, Zucker, 2011).

Еще одной особенностью эффектов центрального ингибирования стало отсутствие каких-либо достоверных различий, выявленных в работе РАС почки (см. рис. 2, в). Известно несколько основных механизмов контроля синтеза ренина почкой. Крысы линии НИСАГ относятся к низкорениновой форме гипертонии (Amstislavsky et al., 2006). Существуют данные о том, что в норме почечная перфузия и, соответственно, стимуляция механорецепторов почки – один из основных механизмов регуляции продукции системного ренина (Crowley et al., 2005; Ferrario, 2006; Atlas, 2007). В то же время в случае низкорениновой формы гипертонии такая регуляция может быть нарушена. Так, у крыс гипертензивной низкорениновой линии Lyon (LH) в ответ на снижение почечного перфузионного давления почка не увеличивает секрецию ренина *in vitro* (Medeiros et al., 1994). Возможным объяснением может служить то, что в зрелом возрасте у гипертензивных крыс активация рениновой системы почки посредством стимуляции ее собственных механорецепторов ослаблена вследствие смещения установочной точки внутри почки и не является ключевым механизмом для поддержания гипертензивного статуса (Федосеева и др., 2011). В то же время высокая вариабельность признака, установленная в ходе эксперимента, не дает возможности утверждать об этом с большой степенью уверенности.

В заключение хотелось бы в первую очередь ответить на вопрос, который поставлен в начале статьи. Действительно, звенья каскада мозговой РАС могут быть эффективными мишенями для ингибирования с целью снижения АД у крыс линии НИСАГ с гипертонией, индуцированной стрессом. Такой мишенью может быть рецептор *Ang II* – АТ1А. Данный факт подтверждает большой вклад нейрогенных факторов, в том числе изменений в работе РАС головного мозга, в возникновение стресс-индуцированной формы ГБ.

## Acknowledgments

This work was supported by State Budgeted Project 0324-2016-0002 and the Russian Foundation for Basic Research, projects 13-04-01492 and 16-04-00763 (the preparation of experimental animals).

The authors are grateful to E.V. Antonov for methodological assistance in the preparation for cannulation.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## References

- Amstislavsky S., Welker P., Frühauf J.-H., Maslova L., Ivanova L., Jensen B., Markel A.L., Bachmann S. Renal and endocrine changes in rats with inherited stress-induced arterial hypertension (ISIAH). *Histochem. Cell Biol.* 2006;125(6):651-659.
- Antonov Ye.V., Alexandrovich Yu.V., Seryapina A.A., Klimov L.O., Markel A.L. Stress and arterial hypertension: ISIAH rat strain. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektcii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2015;19(4):455-459. DOI 10.18699/VJ15.060. (in Russian)

- Atlas S.A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J. Manag. Care Pharm.* 2007; 13(8):S9-S20.
- Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2010;50: 439-465.
- Carlson S.H., Wyss J.M. Neurohormonal regulation of the sympathetic nervous system: New Insights into central mechanisms of action. *Curr. Hypertens. Rep.* 2008;10(3):233-240.
- Casto R., Phillips M.I. Angiotensin II attenuates baroreflexes at nucleus tractus solitarius of rats. *Am. J. Physiol.* 1986;250(2):R193-R198.
- Cato M.J., Toney G.M. Angiotensin II excites paraventricular nucleus neurons that innervate the rostral ventrolateral medulla: an in vitro patch-clamp study in brain slices. *J. Neurophysiol.* 2005;93(1):403-413. DOI 10.1152/jn.01055.2003.
- Chen Q., Pan H.L. Signaling mechanisms of angiotensin II-induced attenuation of GABAergic input to hypothalamic presympathetic neurons. *J. Neurophysiol.* 2007;97(5):3279-3287.
- Crowley S.D., Gurley S.B., Oliverio M.I., Pazmino A.K., Griffiths R., Flannery P.J., Spurney R.F., Kim H.S., Smithies O., Le T.H., Coffman T.M. Distinct roles for the kidney and systemic tissues in blood pressure regulation by the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2005;115(4):1092-1099.
- Dampney R., Coleman M., Fontes M., Hirooka Y., Horiuchi J., Li Y.W., Polson J., Potts P., Tagawa T. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002;29(4):261-268.
- Fedoseeva L.A., Ryazanova M.A., Antonov E.V., Dymshits G.M., Markel A.L. Renin-angiotensin system gene expression in the kidney and in the heart in hypertensive ISIAH rats. *Biochemistry (Moscow). Suppl. Series B: Biomedical Chemistry.* 2011;5(1):37-43.
- Ferrario C.M. Role of angiotensin II in cardiovascular disease – therapeutic implications of more than a century of research. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2006;7(1):3-14.
- Ferreira A.J., Santos R.A.S., Bradford C.N., Mecca A.P., Sumners C., Katovich M.J., Raizada M.K. Therapeutic implications of the vasoprotective axis of the renin-angiotensin system in cardiovascular diseases. *Hypertension.* 2010;55(2):207-213.
- Gabor A., Leenen F.H.H. Central neuromodulatory pathways regulating sympathetic activity in hypertension. *J. Appl. Physiol.* 2012; 113(8):1294-1303. DOI 10.1152/japplphysiol.00553.2012.
- Ganten D., Speck G. The brain renin-angiotensin system: a model for the synthesis of peptides in the brain. *Biochem. Pharmacol.* 1978; 27(20):2379-2389.
- Gao L., Wang W., Li Y.L., Schultz H.D., Liu D., Cornish K.G., Zucker I.H. Sympathoexcitation by central ANG II: roles for AT1 receptor upregulation and NAD(P)H oxidase in RVLM. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005;288(5):H2271-H2279.
- Gao L., Zucker I.H. AT2 receptor signaling and sympathetic regulation. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2011;11(2):124-130. DOI 10.1016/j.coph. 2010.11.004.
- Goyal R., Goyal D., Leitzke A., Gheorghie C.P., Longo L.D. Brain renin-angiotensin system: fetal epigenetic programming by maternal protein restriction during pregnancy. *Reprod. Sci.* 2010;17(3):227-238. DOI 10.1177/1933719109351935.
- Grobe J.L., Grobe C.L., Beltz T.G., Westphal S.G., Morgan D.A., Xu D., de Lange W.J., Li H., Sakai K., Thedens D.R., Cassis L.A., Rahmouni K., Mark A.L., Johnson A.K., Sigmund C.D. The brain renin-angiotensin system controls divergent efferent mechanisms to regulate fluid and energy balance. *Cell Metab.* 2010;12(5):431-442. DOI 10.1016/j.cmet.2010.09.011.
- Hilzendeger A.M., Morgan D.A., Brooks L., Dellsperger D., Liu X., Grobe J.L., Rahmouni K., Sigmund C.D., Mark A.L., A brain leptin-renin angiotensin system interaction in the regulation of sympathetic nerve activity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012;303(2): H197-H206. DOI 10.1152/ajpheart.00974.2011.
- Hirooka Y. Oxidative stress in the cardiovascular center has a pivotal role in the sympathetic activation in hypertension. *Hypertens. Res.* 2011;34(4):407-412. DOI 10.1038/hr.2011.14.
- Huang B.S., Cheung W.J., Wang H., Tan J., White R.A., Leenen F.H.H. Activation of brain renin-angiotensin-aldosterone system by central sodium in Wistar rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291(3):H1109-H1117. DOI 10.1152/ajpheart.00024.2006.
- Huang M., Li X., Meng Y., Xiao B., Ma Q., Ying S., Wu P., Zhang Z. Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2010; 37(1):e1-e6. DOI 10.1111/j.1440-1681.2009.05302.x.
- Ishiyama Y., Gallagher P.E., Averill D.B., Tallant E.A., Brosnihan K.B., Ferrario C.M. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension.* 2004;43:970-976. DOI 10.1161/01.HYP. 0000124667.34652.1a.
- Kishi T., Hirooka Y., Sunagawa K. Brain angiotensin II type 1 receptor blockade improves dairy blood pressure variability via sympatho-inhibition in hypertensive rats. *Int. J. Hypertension.* 2015;1-7. DOI 10.1155/2015/759629.
- Klimov L.O., Ershov N.I., Efimov V.M., Markel A.L., Redina O.E. Genome-wide transcriptome analysis of hypothalamus in rats with inherited stress-induced arterial hypertension. *BMC Genet.* 2016; 17(1):13. DOI 10.1186/s12863-015-0307-8.
- Klimov L.O., Fedoseeva L.A., Ryazanova M.A., Dymshits G.M., Markel A.L. Expression of renin-angiotensin system genes in brain structures of ISIAH rats with stress-induced arterial hypertension. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013;154(3):357-360.
- Leenen F.H.H. Actions of circulating angiotensin II and aldosterone in the brain contributing to hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27(8):1024-1032. DOI 10.1093/ajh/hpu066.
- Markel A.L. Development of a new strain of rats with inherited stress-induced arterial hypertension. *Genetic Hypertension Colloque INSERM.* 1992;(218):405-407.
- McKinley M.J., Albiston A.L., Allen A.M., Mathai M.L., May C.N., McAllen R.M., Oldfield B.J., Mendelsohn F.A.O., Chai S.Y. The brain renin-angiotensin system: location and physiological roles. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003;35(6):901-918. DOI 10.1016/S1357-2725(02)00306-0.
- Medeiros I.A., Zhang B.L., Bertolino S., Sassard J. Pressure control of renal renin release in Lyon hypertensive rats. *J. Hypertens.* 1994; 12(8):871-877.
- Merrill D.C., Thompson M.W., Carney C.L., Granwehr B.P., Schlager G., Robillard J.E., Sigmund C.D. Chronic hypertension and altered baroreflex responses in transgenic mice containing the human renin and human angiotensinogen genes. *J. Clin. Invest.* 1996;97(4): 1047-1055. DOI 10.1172/JCI118497.
- Nakata T., Takeda K., Harada S., Oguni A., Hatta T., Kawa T., Itoh H., Sasaki S., Nakagawa M. Role of the central nervous system in the development of hypertension produced by chronic nitric oxide blockade in rats. *Hypertens. Res.* 2001;24(1):39-45. DOI 10.1291/hypres.24.39.
- Okuno T., Nagahama S., Lindheimer M.D., Oparil S. Attenuation of the development of spontaneous hypertension in rats by chronic central administration of captopril. *Hypertension.* 1983;5(5):653-662. DOI 10.1161/01.HYP.5.5.653.
- Paxinos G., Watson C. *The rat brain in stereotaxic Coordinates.* N. Y.: Elsevier, 2007.
- Qi J., Zhang D.M., Suo Y.P., Song X.A., Yu X.J., Elks C., Lin Y.X., Xu Y.Y., Zang W.J., Zhu Z., Kang Y.M. Renin-angiotensin system modulates neurotransmitters in the paraventricular nucleus and contributes to angiotensin II-induced hypertensive response. *Cardiovasc. Toxicol.* 2013;13(1):48-54. DOI 10.1007/s12012-012-9184-9.
- Reja V., Goodchild A.K., Phillips J.K., Pilowsky P.M. Upregulation of angiotensin AT1 receptor and intracellular kinase gene expression in

- hypertensive rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006;33(8):690-695. DOI 10.1111/j.1440-1681.2006.04420.x.
- Saigusa T., Arita J. ANG II Modulates both slow and rapid baroreflex responses of barosensitive bulbospinal neurons in the rabbit rostral ventrolateral medulla. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014;306(8): R538-R551. DOI 10.1152/ajpregu.00285.2013.
- Tank J., Jordan J., Diedrich A., Stoffels M., Franke G., Faulhaber H.D., Luft F.C., Busjahn A. Genetic influences on baroreflex function in normal twins. *Hypertension.* 2001;37(3):907-910. DOI 10.1161/01.HYP.37.3.907.
- Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2002;89(2A):3A-9A; DOI 10.1016/S0002-9149(01)02321-9.
- Wright J.W., Harding J.W. The brain renin-angiotensin system: A diversity of functions and implications for CNS diseases. *Pflugers Arch.* 2013;465(1):133-151. DOI 10.1007/s00424-012-1102-2.
- Yoshida M., Watanabe Y., Yamanishi K., Yamashita A., Yamamoto H., Okuzaki D., Shimada K., Nojima H., Yasunaga T., Okamura H., Matsunawga H., Yamanishi H. Analysis of genes causing hypertension and stroke in spontaneously hypertensive rats: Gene expression profiles in the brain. *Int. J. Mol. Med.* 2014;33(4):887-896. DOI 10.3892/ijmm.2014.1631.
- Young C.N., Davissou R.L. Angiotensin-II, the brain, and hypertension: an update. *Hypertension.* 2015;66(5):920-926. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.03624.
- Zanutto B.S., Valentinuzzi M.E., Segura E.T. Neural set point for the control of arterial pressure: role of the nucleus tractus solitarius. *Biomed. Eng. Online.* 2010;9:4. DOI 10.1186/1475-925X-9-4.
- Zimmerman M.C., Lazartigues E., Sharma R.V., Davissou R.L. Hypertension caused by angiotensin II infusion involves increased superoxide production in the central nervous system. *Circ. Res.* 2004; 95(2):210-216. DOI 10.1161/01.RES.0000135483.12297.e4.