

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, С.В.Чуб, Л.Н.Ландарь, 2005
УДК 616.12-008.331.1-02:616.613

О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, С.В.Чуб, Л.Н.Ландарь

ПОЧЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

O.V.Kuzmin, M.O.Pugaeva, S.V.Chub, L.N.Landar

RENAL MECHANISMS OF ESSENTIAL HYPERTENSION

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: эссенциальная гипертония, почка, прессорный натрийурез, нарушение обработки натрия.

Key words: essential hypertension, kidney, pressure natriuresis, disturbances of sodium handling.

Прямое участие почек в формировании гипертензивного синдрома у больных с эссенциальной (первичной) гипертонией длительное время подвергалось сомнению, хотя еще в начале прошлого века Е.Н.Starling предложил концепцию циркуляторного гомеостаза, которая основывалась на тесной связи регуляции объема внеклеточной жидкости и артериального давления (АД) крови [1]. Еще до начала 80-х годов полагали, что артериальная гипертония у таких больных является следствием повышения общего сопротивления периферических сосудов и/или увеличения сердечного выброса, в то время как почки с помощью нейрогуморальных и других почечных механизмов просто адаптируются к новым гемодинамическим условиям. Пересмотр роли почек в патогенезе эссенциальной гипертонии связан прежде всего с работами А.С.Guyton, который впервые высказал мысль о том, что известный феномен прессорного натрийуреза является физиологическим защитным механизмом, осуществляющим долгосрочную регуляцию системного АД на уровне, необходимом для поддержания нормального баланса натрия в организме. По этим представлениям включение почек в патогенез эссенциальной гипертонии происходит вторично в ответ на воздействие различных факторов, которые вызывают увеличение реабсорбции натрия и подавление прессорного натрийуреза, приводящее к сдвигу функциональной кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону повышенного АД. Благодаря этому в системной гемодинамике устанавливается новый, более высокий уровень АД, который обеспечивает восстановление физиологической способности почек адекватно регулировать баланс натрия и объем внеклеточной жидкости [2, 3].

Нарастающее нарушение прессорного натрийуреза, ведущее к неспособности почек сохранять

баланс натрия у больных с эссенциальной гипертонией без соответствующего повышения АД, можно рассматривать как их главный функциональный дефект, который характерен для всех форм этого заболевания.

Прессорный натрийурез

Прессорный натрийурез является центральным звеном почечного механизма долгосрочной регуляции АД, участвующего в поддержании сердечно-сосудистого и водно-солевого гомеостаза организма. У нормотензивных лиц он развивается как мера противодействия почек острым прессорным колебаниям АД и проявляется в быстро нарастающем угнетении реабсорбции и увеличении выделения натрия с мочой, которое способствует снижению объема внеклеточной жидкости и нормализации повышенного АД (рисунок). Благодаря механизму ауторегуляции объем клубочковой фильтрации, общий почечный кровоток, гидростатическое и онкотическое давление крови в почечных постгломерулярных артериолах и околоканальцевых капиллярах коркового слоя при этом практически не изменяются. Одновременно в почках отмечается характерное для прессорного натрийуреза повышение гидростатического давления интерстициальной жидкости, особенно выраженное в ткани мозгового вещества. Предполагается, что этот эффект является следствием связанной с NO дилатации прямых нисходящих сосудов и увеличения в них гидростатического давления, которое наиболее выражено при значениях АД, превышающих возможности ауторегуляции медуллярного кровотока [4, 5].

Развитие прессорного натрийуреза не зависит от изменения функциональной активности симпатической (СНС) и циркулирующей ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем. Основная его

причина – быстро наступающее подавление изомотической реабсорбции натрия в проксимальных канальцах (ПК), наиболее характерное для юкстамедуллярных нефронов, располагающихся на границе коры и мозгового вещества [4]. Механизм этого функционального сдвига недостаточно ясен. Ряд данных указывает на то, что ведущее значение в нем имеет повышение почечного интерстициального гидростатического давления, оказывающее прямое или косвенное ингибирующее влияние на транспорт натрия в этих сегментах нефрона. В результате происходит быстрое и обратимое перемещение белков, выполняющих функцию Na^+/H^+ -ионообменника 3-го типа и Na^+-P_i -котранспортера 2-го типа, из мембран щеточной каемки в субапикальные эндосомы с одновременным снижением активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы, локализованной в базолатеральных мембранах канальцевых клеток [6, 7]. В формировании этого канальцевого эффекта непосредственно участвует цГМФ, специфически активирующий протеинкиназу G и связанный с ней сигнальный внутриклеточный путь [8]. Не исключено, что повышение гидростатического давления интерстициальной жидкости во время прессорного натрийуреза тормозит реабсорбцию натрия в ПК также благодаря увеличению проницаемости их межклеточных контактов, однако прямые доказательства этого отсутствуют.

Сейчас становится очевидным, что в механизм угнетения транспорта натрия в ПК при повышении в почках перфузионного давления вовлекаются также некоторые биологически активные веще-

ства, действующие ауто- и паракринным способом.

Прежде всего это касается эффекторных пептидов почечной РАС, которая включает не только клетки ЮГА, продуцирующие ренин, но и различные звенья тканевой гуморальной системы, осуществляющие локальный синтез ангиотензина II в интерстициальной жидкости, клетках ПК, подоцитах, мезангиальных клетках клубочков и других структурах почечной ткани. Важной ее функциональной частью является тканевая канальцевая РАС, основные компоненты которой сосредоточены в эпителии ПК, где плотность AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, опосредующих стимулирующее влияние ангиотензина II на транспорт натрия в нефроне, в 4-5 раз превышает их количество в клетках толстого восходящего колена петель Генле (ТВКПГ) и собирательных трубках (СТ) коры и мозгового вещества [9]. Подавление ее активности при повышении почечного интерстициального гидростатического давления рассматривается сейчас в качестве одной из причин, вызывающих прессорный натрийурез.

В формировании прессорного натрийуреза участвуют и почечные простагландины (ПГ), являющиеся основной разновидностью простаноидов. В эту группу веществ входят также 20-НЕТЕ (20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота) и другие жирные кислоты, образующиеся при окислении арахидоновой кислоты. Быстрое увеличение АД сопровождается существенными сдвигами в биосинтезе этих биологически активных соединений. В мозговом веществе возрастает продукция ин-

терстициальными клетками PGE_2 , который совместно с NO, генерируемым эндотелием прямых нисходящих сосудов, непосредственно участвует в механизме их дилатации и повышения в почках интерстициального давления [10]. Одновременно в клетках ПК увеличивается зависимое от цитохрома P 450 4A образование 20-НЕТЕ, являющееся одним из сигнальных путей клеточного механизма, обеспечивающего быструю транслокацию Na^+/H^+ -ионообменника 3-го

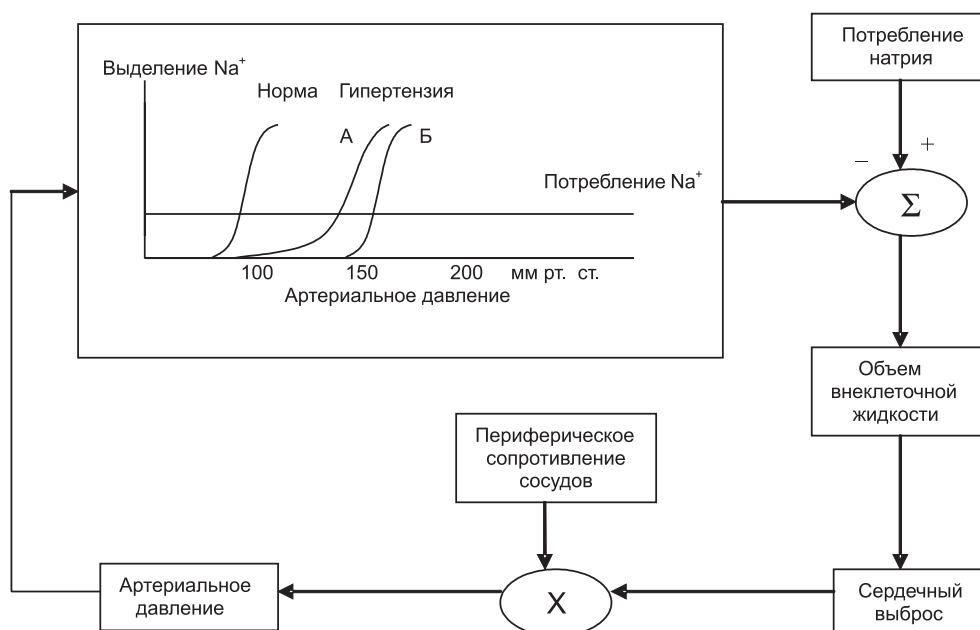


Рисунок. Почечный механизм долгосрочной регуляции артериального давления крови и объема внеклеточной жидкости [3]. А – солечувствительная гипертензия, Б – солерезистентная гипертензия.

типа из мембран щеточной каемки в субапикальные клеточные эндосомы [11] и снижение активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы базолатеральных мембран канальцевых клеток [12].

Прессорный натрийурез сопровождается также активацией почечной биорегуляторной системы L-аргинин-NO, генерирующей оксид азота в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, клубочках, клетках почечных канальцев и других клеточных структурах. Благодаря этому NO, образующийся в почках при прессорных сдвигах АД, не только участвует в дилатации микроциркуляторного русла мозгового слоя, определяющей прирост почечного интерстициального давления, но и выполняет функцию модулятора, ослабляющего в клетках ПК стимулирующее действие ангиотензина II и других биологически активных веществ на активность Na^+/H^+ -ионообменника, Na^+ , K^+ -АТФ-азы и транспорт натрия в этих сегментах нефрона [13].

У нормотензивных лиц прессорный натрийурез характеризуется кривой перфузионное давление/натрийурез, которая отражает физиологическую способность почек быстро и эффективно снижать повышенное АД при его прессорных колебаниях (рисунок). Дисбаланс нейрогуморальных систем, генетические факторы и другие причины, вызывающие увеличение реабсорбции натрия в почках больных с эссенциальной гипертензией в период стабилизации артериальной гипертензии, снижают эффективность работы этого почечного механизма, сдвигая кривую перфузионное давление/натрийурез в сторону повышенного АД для восстановления прессорного натрийуреза и поддержания нормального баланса натрия в организме.

Почечные дефекты обработки натрия при эссенциальной гипертензии

Первоначально у больных с эссенциальной гипертензией почки, выполняющие функцию «баростата» сердечно-сосудистой системы, непосредственно участвуют в адаптации системной гемодинамики к периодическим прессорным колебаниям АД. Впоследствии под влиянием нарастающего нейрогуморального дисбаланса и других неблагоприятных факторов, стимулирующих реабсорбцию натрия в почках, происходит сдвиг прессорного натрийуреза с переходом АД на новый, более высокий уровень. Однако дефекты почечной обработки натрия, возникающие у больных в период стабилизации повышенного АД в различных отделах нефрона, практически не улавливаются в клинических условиях, хотя достаточно четко выявляются в модельных экспериментах на начальных этапах развития артериальной гипертензии. Одним из ос-

новных факторов, определяющих функциональные особенности формирования этих дефектов, является чувствительность к поваренной соли, которая оказывает заметное влияние как на нейрогуморальный статус больных, так и на механизм нарушения реабсорбции натрия в почечных канальцах.

Больные с солерезистентной гипертензией, составляющие 30-35% всей популяции больных эссенциальной гипертензией, имеют ряд клинических и функциональных признаков, которые существенно отличают их от пациентов с солечувствительной формой заболевания. Наиболее характерными из них считаются отсутствие или слабая реакция АД в ответ на избыточное потребление натрия и повышенное содержание в крови ренина, отражающее гиперактивность почечной РАС и РААС. Одним из ее экспериментальных аналогов являются спонтанно гипертензивные крысы (SHR), у которых артериальная гипертензия развивается без солевой нагрузки или дополнительного лекарственного воздействия. Для анализа нарушений почечной обработки натрия в период перехода эссенциальной гипертензии к повышенному АД обычно используются молодые животные с длительностью заболевания, не превышающей 4-5 недель. Подавление прессорного натрийуреза у таких «прегипертензивных» крыс, находящихся на обычной солевой диете, осуществляется в основном благодаря увеличению реабсорбции натрия в проксимальных сегментах нефрона [14, 15]. Этот неблагоприятный функциональный сдвиг обусловлен избыточной активацией Na^+/H^+ -ионообменника 3-го типа, локализованного в мембранах щеточной каемки, и повышением активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы, обеспечивающей перенос ионов через базолатеральные мембраны канальцевых клеток. Стимуляция переноса натрия в клетках ПК осуществляется без изменения экспрессии мРНК этих транспортных белков, что прямо указывает на посттранскрипционный механизм их активации, связанный прежде всего с нарушением регуляции этого процесса [15-17].

Ведущую роль в этом механизме играет нейрогуморальная дисрегуляция обработки натрия в ПК. Главной ее причиной является избыточное повышение активности тканевой канальцевой РАС, которая проявляется в локальном увеличении продукции ангиотензина II, гиперэкспрессии AT_1 -ангиотензиновых рецепторов в апикальных и базолатеральных мембранах канальцевых клеток и повышении их чувствительности к этому эффекторному пептиду [18, 19]. Существенный вклад в нарушение обработки натрия в этих сегментах нефрона вносит и гиперактивность симпатических почечных нервов,

ведущая к избыточному возбуждению постсинаптических $\pm_{IB}$ -адренорецепторов базолатеральных клеточных мембран и стимуляции активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы [20, 21]. Благодаря этому подавление активности почечной РАС ингибиторами АПФ почти полностью, а денервация почек частично предотвращают повышение АД у крыс с SHR-моделью артериальной гипертонии.

Около 50% всех больных с эссенциальной гипертонией являются солечувствительными и реагируют значительным увеличением АД на избыточное потребление натрия. Эта форма заболевания отличается более тяжелым течением с повышенным риском развития гипертонической нефропатии и сердечно-сосудистых осложнений. Причины появления солечувствительности не совсем ясны, но очевидно, что одна из них – сниженная активность почечной РАС, которая сопровождается нарушением функционирования физиологического механизма адаптации почек к изменяющейся солевой нагрузке. Все основные признаки такой артериальной гипертензии выявляются у Dahl-солевых крыс, у которых развитие заболевания напоминает аналогичный процесс у людей негроидной расы и характеризуется быстрым началом, солечувствительностью и низкой активностью ренина в плазме крови. В отличие от крыс с SHR-моделью артериальной гипертонии подавление прессорного натрийуреза у гипорениновых Dahl-солевых крыс, потребляющих избыточное количество натрия, обусловлено увеличением реабсорбции этого иона прежде всего в дистальных сегментах нефрона, располагающихся в мозговом веществе почечной ткани. Одним из них является медуллярная часть ТВКПГ, в которой наблюдается гиперэкспрессия белка, выполняющего функцию Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ -переносчика, осуществляющего транспорт натрия и других ионов через апикальные мембраны канальцевых клеток [22, 23]. Другой сегмент нефрона – СТ внутреннего мозгового слоя, где нарушение реабсорбции натрия определяется главным образом увеличением экспрессии и повышением проводимости Na^+ -каналов апикальных клеточных мембран [24].

Формирование этих дефектов обработки натрия при солечувствительной гипертонии является результатом взаимодействия в почках неблагоприятных нейрогуморальных, метаболических и, возможно, генетических факторов.

Дисфункция почечной эндотелиновой системы. Почечная эндотелиновая система состоит из функционально связанных между собой сосудистой и тканевой эндотелиновых систем, осуществляющих генерацию эндотелина-1 в микроциркуляторном

русле почек, клубочках, клетках почечных канальцев и других почечных структурах. Наиболее интенсивно этот процесс происходит в ТВКПГ мозгового вещества и, особенно, в СТ внутреннего мозгового слоя, где выявляется наиболее высокая концентрация и плотность мест связывания этого пептида. Аналогичным образом в клетках нефрона распределяются и ET -эндотелиновые рецепторы, среди которых преобладают рецепторы ET_B -подтипа, сопряженные с клеточной системой L-аргинин-NO и опосредующие ингибирующее действие эндотелина-1 на транспорт натрия в ТВКПГ и СТ, локализованных в ткани мозгового интерстиция [25, 26]. Благодаря этому физиологический уровень активности эндотелиновой системы почечных канальцев участвует в поддержании нормального баланса натрия, препятствуя его избыточной задержке в организме.

Подавление активности РАС и снижение содержания ренина в плазме крови при солечувствительной гипертонии сопровождается нарастающей активацией тканевых эндотелиновых систем сердца, периферических сосудов и сосудистого русла почек. Предполагается, что этот нейрогуморальный сдвиг, проявляющийся в локальном увеличении продукции эндотелина-1 и экспрессии ET_A -эндотелиновых рецепторов в миокарде и гладкой мускулатуре периферических сосудов, имеет компенсаторную природу и направлен на поддержание повышенного АД. Одновременно с увеличением активности сосудистой эндотелиновой системы, подтвержденной в клинических исследованиях [27], в почках постепенно развивается функциональная декомпенсация эндотелиновой системы почечных канальцев. Это касается прежде всего СТ внутреннего мозгового слоя, в клетках которых снижается продукция эндотелина-1 и падает уровень физиологической активности ET_B -эндотелиновых рецепторов, способствующий увеличению реабсорбции натрия, подавлению прессорного натрийуреза и повышению АД [28]. Одним из звеньев дисфункции канальцевой эндотелиновой системы при солечувствительной гипертонии может быть также возникающий в СТ дисбаланс ET_A и ET_B -эндотелиновых рецепторов, который связан не только с подавлением активности рецепторов ET_B -подтипа, но и с экспрессией ET_A -эндотелиновых рецепторов, опосредующих стимулирующее действие эндотелина-1 на транспорт натрия в нефроне [29].

Дефект продукции 20-НЕТЕ. 20-гидроксиэкозатетраеновая кислота (20 НЕТЕ) является главным метаболитом арахидоновой кислоты, который образуется в гладкой мускулатуре почечных со-

судов и эпителиальных клетках канальцев с участием изофермента цитохрома P 450 4A. Ее высокая биологическая активность определяется выраженными вазоконстрикторными свойствами и способностью тормозить транспорт натрия в клетках ПК, ТВКПГ и, возможно, других сегментов нефрона. У крыс с SHR-моделью солерезистентной гипертензии в гладкомышечных клетках почечных сосудов наблюдается гиперэкспрессия цитохрома P 450 4A с избыточным образованием 20-НЕТЕ, которая непосредственно вовлекается в механизм нарушения гемодинамики почек при этой форме заболевания [30]. В то же время многочисленные данные свидетельствуют о том, что развитие солечувствительной гипертензии у Dahl-солевых крыс сопровождается избирательным угнетением образования этого биологически активного соединения в наружном мозговом слое почечной ткани. В этой зоне почек, так же как и в клетках медуллярной части ТВКПГ, выявляется низкий уровень мРНК цитохрома P 450 4A и сниженная продукция 20-НЕТЕ, которой соответствует резко повышенная экспрессия Na^+ , K^+ , 2Cl^- -переносчика, транспортирующего эти ионы через апикальные мембраны канальцевых клеток [23, 31].

Оксидативный стресс. В почке процесс свободнорадикального окисления с образованием O_2^- и H_2O_2 наиболее интенсивно происходит в наружном мозговом веществе, где обнаружена максимальная активность НАДФ-оксидазы и митохондриальных ферментов, продуцирующих эти соединения. Уровень O_2^- в интерстиции мозгового слоя примерно в 2 раза превышает содержание супероксидных радикалов в коре и оказывает прямое влияние на величину медуллярного кровотока, препятствуя сосудорасширяющему действию NO, генерируемому эндотелием прямых нисходящих сосудов [32]. У Dahl-солевых крыс в этой зоне почечной ткани одновременно с повышением АД наблюдается избыточная продукция O_2^- и H_2O_2 , которая приводит к развитию локального оксидативного стресса, оказывающего негативное влияние на процесс реабсорбции натрия в дистальных сегментах нефрона [33]. Наиболее существенное значение при этом имеет, по-видимому, снижение величины медуллярного кровотока, которое в экспериментальных условиях неизменно сопровождается повышением АД и формированием гипертензивного синдрома [34, 35]. Кроме того, супероксидный анион способен прямо стимулировать процесс реабсорбции хлорида натрия в медуллярной части ТВКПГ [36]. О важной роли локального оксидативного стресса в формировании артериальной гипертензии говорят также дан-

ные о том, что длительное совместное введение в медуллярный интерстиций антиоксиданта темпола, повышающего активность супероксиддисмутазы и каталазы, метаболизирующей H_2O_2 , препятствует развитию у крыс гипертензивного состояния [35].

Генетическая предрасположенность. Выяснению этого вопроса посвящены многочисленные исследования, в которых оценивалась связь некоторых показателей транспорта натрия в форменных элементах крови и клетках почечных канальцев у больных солечувствительной гипертензией с полиморфизмом единичных нуклеотидов в генах белка α -аддуцина, ангиотензиногена, ангиотензин I-превращающего фермента, AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, синтазы альдостерона, 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, метаболизирующей глюкокортикоиды, и некоторых других ферментов. Анализ этих работ показывает, что наиболее вероятным кандидатом в «почечные гипертензивные гены» является ген белка α -аддуцина, входящего в качестве структурного компонента в цитоскелет мембран канальцевых и других клеток, осуществляющих направленный перенос ионов натрия. Около 10 % пациентов в общей популяции больных с солечувствительной гипертензией имеют 460 Trp полиморфизм гена этого белка, отличающийся заменой в одном из нуклеотидов обычного 460 Gly аллеля на его 460 Trp вариант. У больных с этим генотипом выявляется тесная связь 460 Trp аллеля гена α -аддуцина не только с солечувствительностью систолического АД, но и нарушением противотранспорта натрия и лития в мембранах эритроцитов и сниженной величиной экскретируемой фракции лития, отражающей повышенный уровень реабсорбции натрия в ПК [37, 38].

Таким образом, солечувствительная эссенциальная гипертензия характеризуется специфическими дефектами почечной обработки натрия, которые значительно отличают ее от солерезистентной формы заболевания.

Нарушение прессорного натрийуреза при эссенциальной гипертензии

Подавление прессорного натрийуреза, нарушающее у больных с эссенциальной гипертензией адаптацию системной гемодинамики к прессорным колебаниям АД, имеет весьма существенные клинические последствия. Главное из них – переход нестабильной в стабильную артериальную гипертензию. Стабилизация АД на новом, более высоком уровне является результатом сдвига кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону повышенного АД, направленного на восстановление механизма прессорного натрийуреза.

Характер этого сдвига, отличающийся у пациентов с разными формами заболевания, в значительной степени зависит от особенностей нарушения у них обработки натрия в почках. При солерезистентной гипертонии, для которой характерно увеличение реабсорбции натрия преимущественно в ПК, наблюдается параллельный сдвиг кривой, конфигурация которой практически не изменяется по сравнению с нормотензивными лицами. Для солечувствительной гипертонии, при которой дефекты нарушения обработки натрия локализуются в основном в дистальных отделах нефрона, характерен «депрессивный» сдвиг кривой, начальный сегмент которой отличается медленным подъемом (рисунок).

У большинства больных со стабильной артериальной гипертонией, не имеющих выраженного склеротического, воспалительного или лекарственного повреждения почек, вновь устанавливающийся прессорный натрийурез обеспечивает сохранение основных параметров водно-солевого обмена, несмотря на повышение сопротивления прегломерулярных сосудов [39]. Обычные клиренсовые методики к этому времени уже, как правило, не выявляют значительных нарушений гемодинамики и реабсорбции натрия в почках, хотя у некоторых больных отмечается повышенный объем клубочковой фильтрации и почечного кровотока по сравнению со здоровыми лицами. Более точные сведения об обработке натрия в почках при эссенциальной гипертонии в клинических условиях были получены лишь после внедрения в практику оценки клиренса экзогенного лития, ионы которого почти полностью реабсорбируются в проксимальных сегментах нефрона теми же транспортными системами, что и ионы натрия. Большинство этих исследований подтвердило, что после стабилизации повышенного АД у пациентов, находящихся на нормальной солевой диете, уровни проксимальной реабсорбции натрия как в общей популяции, так и в отдельных группах солерезистентных и большинства солечувствительных больных практически не отличаются от нормотензивных субъектов. Однако при переводе их на диету с избыточным содержанием этого иона у больных с солечувствительной гипертонией, в отличие от лиц с нормальным АД и пациентов с солерезистентной формой заболевания, выявляется дефект проксимальной обработки натрия в виде неспособности ПК адекватно снижать его реабсорбцию для адаптации организма к длительной солевой нагрузке с одновременным отсутствием компенсаторных изменений этого процесса в дистальных отделах нефрона [40-42]. Еще более существен-

ные нарушения обработки натрия почками характерны для гипертензивных больных с ожирением, у которых наряду с гиперфильтрацией и увеличенным почечным кровотоком постоянно наблюдается повышенная реабсорбция натрия в ПК с задержкой и увеличением объема жидкости в организме [3, 43].

В связи с этим становится очевидным, что нарушение механизма прессорного натрийуреза, возникающее у больных с эссенциальной гипертонией вследствие увеличения реабсорбции натрия в почках, является одним из основных патогенетических факторов, участвующих в стабилизации и поддержании повышенного уровня АД. Вновь устанавливающийся прессорный натрийурез, как правило, обеспечивает в этих условиях сохранение основных показателей баланса натрия в организме, однако у больных с солечувствительной гипертонией и, особенно, пациентов с избыточной массой тела сохраняются дефекты почечной обработки натрия, которые способствуют дальнейшему повышению АД и более быстрому прогрессированию заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Starling EH. *The fluids of the body. Herter lectures*. Keever; Chicago, 1909
2. Guyton AC. Renal functional curve: a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension* 1987; 10 (1): 1-16
3. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41 (3): 625-633
4. Roman RJ. Pressure diuresis in volume expanded rats. *Hypertension* 1988; 12 (2): 177-178
5. Roman RJ, Cowley AW, Garsia-Estan J, Lombard JH. Pressure diuresis in volume expanded rats. Cortical and medullary hemodynamics. *Hypertension* 1988; 12 (2): 168-176
6. Zhang Y, Magyar CE, Norian JM et al. Reversible effects of acute hypertension on proximal tubule sodium transporters. *Am J Physiol* 1998; 274 (6): C1090-C1100
7. McDonough AA, Leong PK, Yang LE Mechanisms of pressure natriuresis: how blood pressure regulates renal sodium transport. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 986: 669-677
8. Jin X-H, McGrath HE, Gilder JJ et al. Renal interstitial guanosine cyclic 3, 5-monophosphate mediates pressure natriuresis via protein kinase G. *Hypertension* 2004; 43 (5): 1133-1139
9. Mujais SK, Kauffman S, Katz AI. Angiotensin II binding sites in the individual segments of rat nephron. *J Clin Invest* 1986; 77 (2): 315-318
10. Roman R, Lianos E. Influence of prostaglandins on papillary blood flow and pressure-natriuretic response. *Hypertension* 1990; 15 (1): 29-35
11. Dos Santos EA, Dahly-Vernon AJ, Hoagland KM, Roman RJ. Inhibition of the formation of EETs and 20-HETE with 1-aminobenzotriazole attenuates pressure natriuresis. *Am J Physiol* 2004; 287 (1): R58-R68
12. Nowicki S, Chen SL, Aizman O et al. 20-Hydroxyeicosatetraenoic (20 HETE) activates protein kinase C: role in regulation of rat renal Na⁺, K⁺-ATP-ase. *J Clin Invest* 1997; 99 (8): 1224-1230
13. Granger JP, Alexander BT, Llinas M. Mechanisms of pressure natriuresis. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (2): 152-159
14. Thomas D, Harris PJ, Morgan TO. Altered

- responsiveness of proximal tubule fluid reabsorption on peritubular angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1990; 8 (3): 407-410
15. Aldred KL, Harris PJ, Eitle E. Increased proximal tubule NHE-3 and H⁺-ATP-ase activities in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2000; 18 (5): 623-628
 16. LaPointe MS, Sodhi C, Sahai A, Batlle D. Na⁺/H⁺ exchange activity and NHE-3 expression in renal tubules from spontaneously hypertensive rat. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 157-165
 17. Hinojos CA, Doris PA. Altered subcellular distribution of Na⁺, K⁺-ATP-ase in proximal tubules in young spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 44 (1): 95-100
 18. Cheng HF, Wang JL, Vinson GP, Harris RC. Young SHR express increased type I angiotensin II receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol* 1998; 274 (1): F10-F17
 19. Burns KD, Li N. The role of angiotensin II-stimulated renal tubular transport in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5 (2): 165-171
 20. Beach RE. Renal nerve mediated proximal tubule solute reabsorption contributes to hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1992; 14 (4): 685-697
 21. DiBona GF, Kopp VC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 76-197
 22. Alvarez-Guerra M, Garay RP. Renal Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ cotransporter NKCC2 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2002; 20 (4): 605-606
 23. Hoagland KM, Flasch AK, Dahly-Vernon AJ et al. Elevated BSC-1 and ROMC expression in Dahl salt-sensitive rat kidney. *Hypertension* 2004; 43 (4): 860-865
 24. Husted RF, Takahashi T, Stokes JB. The basis of higher Na⁺ transport by inner medullary collecting duct cells from Dahl salt-sensitive rats: implicating the apical membrane Na⁺ channel. *J Membr Biol* 1997; 156 (1): 9-18
 25. Plato CF, Pollock DM, Garvin JL. Endothelin inhibits thick ascending limb chloride flux via ET_B receptor-mediated NO release. *Am J Physiol* 2000; 279 (2): F326-F333
 26. Gallego MS, Ling BN. Regulation of amiloride-sensitive Na⁺ channels by endothelin-1 in distal nephron cells. *Am J Physiol* 1996; 271 (2): F451-F460
 27. Goddard J, Johnston NR, Hand MF et al. Endothelin-A receptor antagonism reduced blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelin receptor blockade. *Circulation* 2004; 109 (9): 1186-1193
 28. Abassi ZA, Ellahham S, Winaver J, Hoffman A. The intrarenal endothelin system and hypertension. *News Physiol Sci* 2001; 16 (4): 152-156
 29. Rothermund L, Luckert S, Kobmehl P et al. Renal endothelin ET_A/ET_B receptor imbalance differentiate salt-sensitive from salt-resistant spontaneous hypertension. *Hypertension* 2001; 37 (2): 275-280
 30. Su P, Kaushal KM, Kroetz DL. Inhibition of renal arachidonic acid omega-hydroxylase activity with ABT reduced blood pressure in SHR. *Am J Physiol* 1998; 275 (2): R426-R438
 31. Ito O, Roman RJ. Role of 20-HETE in elevation chloride transport in the thick ascending limb of Dahl SS/Jr rats. *Hypertension* 1999; 33 (1): 4129-423
 32. Zou AP, Li N, Cowley AW Jr. Production and action of superoxide in the renal medulla. *Hypertension* 2001; 37 (2): 547-553
 33. Meng S, Cason GW, Gannon AW et al. Oxidative stress in Dahl salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2003; 41 (6): 1346-1352
 34. Makino A, Skelton MM, Zou AP et al. Increased renal medullary oxidative stress produced hypertension. *Hypertension* 2002; 39 (2): 667-672
 35. Makino A, Skelton MM, Zou AP, Cowley AW Jr. Increased renal medullary H₂O₂ leads to hypertension. *Hypertension* 2003; 42 (1): 25-30
 36. Ortiz PA, Garvin JL. Superoxide stimulates NaCl absorption by the thick ascending limb. *Am J Physiol* 2002; 283 (5): F957-F962
 37. Grant FD, Romero JR, Jeunemaitre X et al. Low renin hypertension, altered sodium homeostasis and an α -adducin polymorphism. *Hypertension* 2002; 39 (2): 191-196
 38. Beeks E, Kessels AG, Kroon AA et al. Genetic predisposition to salt-sensitivity: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22 (7): 1243-1249
 39. Некрасова АА, Суворов ЮИ, Чернова НА и др. Особенности водно-электролитного обмена у больных гипертонической болезнью со стабильной гипертензией и некоторые принципы терапии диуретиками. *Кардиология* 1986; 26 (1): 27-34
 40. Yee-Yee H, Shirley DG, Singer DRJ et al. Is renal lithium clearance altered in essential hypertension? *J Hypertens* 1989; 7 (12): 955-960
 41. Weinberger MH, Smith JB, Finederg NS, Luft FC. Red-cell sodium-lithium countertransport and fractional excretion of lithium in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 1989; 13 (3): 206-212
 42. Chiolerio A, Maillard M, Nussberger J et al. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of blood pressure response to salt. *Hypertension* 2000; 36 (4): 631-637
 43. Strazzullo P, Barba G, Cappuccio FG et al. Altered renal sodium handling in man with abdominal adiposity: a link to hypertension. *J Hypertens* 2001; 19 (12): 2157-2164

Поступила в редакцию 04.11.2004 г.