

Особливості експресії ангіотензину II в аркуатному ядрі гіпоталамуса експериментальних щурів при різних за етіологією артеріальних гіпертензіях

С. В. Тищенко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Доведено, що ефективність регуляції артеріального тиску (АТ) залежить від тих нейромодуляторів і нейрогормонів, які утворюються або надходять до гіпоталамуса. Встановлена важлива роль аркуатного ядра (АрЯ) як внутрішньогіпоталамічного регулятора функціональної активності його ядерних структур і координатора надсегментарних, сегментарних центрів контролю АТ. Є дані про залежність АТ від вмісту пресорного нейрогормона ангіотензину II в АрЯ гіпоталамуса.

Мета роботи – визначити особливості вмісту ангіотензину II в АрЯ гіпоталамуса в щурів ліній Wistar і SHR при етіологічно різних артеріальних гіпертензіях: ендокринно-сольовій та есенціальній.

Матеріали та методи. Дослідження виконали на 24 статевозрілих щурах-самцях масою 250–270 г віком 13–14 місяців, яких поділили на 3 експериментальні групи по 8 тварин у кожній: 1 – контрольна – щури лінії Wistar із нормальними показниками АТ (Рс/Рд = 110/75 ± 5 мм рт. ст.), 2 – щури лінії Wistar з ендокринно-сольовою моделлю АГ (Рс/Рд 145/110 ± 10 мм рт. ст.), 3 – щури лінії SHR зі спонтанною АГ (Рс/Рд = 150/110 ± 10 мм рт. ст.). Для вивчення вмісту ангіотензину II в аркуатному ядрі використали імуногістохімічний метод із наступним цифровим опрацюванням даних програмою Image J та EXCEL-7.0.

Висновки. У щурів зі сформованою АГ незалежно від етіології та патогенезу формування в АрЯ гіпоталамуса спостерігають зниження вмісту та концентрації ангіотензину II. Особливості вмісту ангіотензину II в АрЯ гіпоталамуса залежать від етіологічного чинника розвитку артеріальної гіпертензії та патогенезу. При есенціальній гіпертензії (SHR) спостерігають нижчі показники експресії ангіотензину II у структурі АрЯ гіпоталамуса, ніж при змодельованій вторинній ендокринно асоційованій АГ.

Ключові слова: гіпоталамус, аркуатне ядро, ангіотензин II, артеріальна гіпертензія, щури.

Патологія. – 2018. – Т. 15, № 3(44). – С. 367–371

DOI: 10.14739/2310-1237.2018.3.151864

E-mail: gancheva@zsmu.pp.ua

Особенности экспрессии ангиотензина II в аркуатном ядре гипоталамуса экспериментальных крыс при различных по этиологии артериальных гипертониях

С. В. Тищенко

Установлено, что эффективность регуляции артериального давления (АД) зависит от тех нейромодуляторов и нейрогормонов, которые образуются или поступают в гипоталамус. Доказана важная роль аркуатного (АрЯ) как внутригипоталамического регулятора функциональной активности его ядерных структур и координатора надсегментарных и сегментарных центров контроля АД. Есть данные о зависимости АД от содержания пресорного нейрогормона ангиотензина II в АрЯ гипоталамуса.

Цель работы – определить особенности содержания ангиотензина II в АрЯ гипоталамуса у крыс линий Wistar и SHR при этиологически различных артериальных гипертониях: эндокринно-солевой и эссенциальной.

Материалы и методы. Исследование проведено на 24 половозрелых крысах-самцах массой 250–270 г в возрасте 13–14 месяцев, которых поделили на 3 экспериментальные группы по 8 животных в каждой: 1 – контрольная – с нормальными показателями АД (Рс/Рд = 110/75 ± 5 мм рт. ст.) – крысы линии Wistar, 2 – крысы линии Wistar с эндокринно-солевой моделью АГ (Рс/Рд 145/110 ± 10 мм рт. ст.), 3 – крысы линии SHR со спонтанной АГ (Рс/Рд = 150/110 ± 10 мм рт. ст.). Для изучения содержания ангиотензина II в АрЯ использовали иммуногистохимический метод с последующей цифровой обработкой данных программой Image J и EXCEL-7.0.

Выводы. У крыс со сформировавшейся АГ независимо от этиологии и патогенеза формирования в АрЯ гипоталамуса отмечено снижение содержания и концентрации ангиотензина II. Особенности содержания ангиотензина II в АрЯ гипоталамуса зависят от этиологического фактора развития артериальной гипертонии и патогенеза. При эссенциальной гипертонии (SHR) наблюдают низкие показатели экспрессии ангиотензина II в структуре АрЯ гипоталамуса, чем при смоделированной вторичной эндокринно ассоциированной АГ.

Ключевые слова: гипоталамус, аркуатное ядро, ангиотензин II, артериальная гипертония, крысы.

Патологія. – 2018. – Т. 15, № 3(44). – С. 367–371

Features of angiotensin II expression in the arcuate nucleus of the hypothalamus of experimental rats with arterial hypertension of various etiology

S. V. Tishchenko

It is proved that the effectiveness of blood pressure regulation mainly depends on those neuromodulators and neurohormones that are formed in or enter the hypothalamus. The important role of the arcuate nucleus (ArC) both as the intrahypothalamic regulator of the functional activity of its nuclear structures, and the coordinator over the suprasegmental and segmental centers of blood pressure regulation is proved. There are data that blood pressure is dependent on the content of the pressor neurohormone angiotensin II in the ArC of hypothalamus.

Key words: hypothalamus, arcuate nucleus, angiotensin II, arterial hypertension, rats.

Pathologia 2018; 15 (3), 367–371

The aim of the study was to determine the specific properties of angiotensin II content in the ArC of hypothalamus in the rats of Wistar and SHR lines with etiologically different arterial hypertension: endocrine-salt and essential.

Materials and methods. The study was carried out on 24 mature male rats 250–270 g weight at the age of 13–14 months, which were divided into three experimental groups each consisting of 8 animals. First group of the Wistar rats with normal BP parameters (Ps/Pd = 110/75 ± 5 mm) was a control one. The second was the group of Wistar rats with the endocrine-salt model of arterial hypertension (Ps/Pd 145/110 ± 10 mm). The third group was presented by the SHR rats with spontaneous arterial hypertension (Ps/Pd = 150/110 ± 10 mm). An immunohistochemical method was used to study the content of angiotensin II in the ArC, which was followed by digital processing of the data by Image J and EXCEL-7.0.

Results. Reduction in the content and concentration of angiotensin II is observed in the rats with arterial hypertension independently of its etiology and pathogenesis. Peculiarities of angiotensin II content in ArC of hypothalamus are dependent from the etiology and pathogenesis of arterial hypertension. In essential hypertension (SHR) lower levels of angiotensin II expression in the ArC structure of the hypothalamus are observed than in secondary endocrine associated arterial hypertension.

Нині артеріальна гіпертензія (АГ) діагностована у 972 млн осіб. Захворювання має поліетіологічний характер, але провідні місця посідає есенціальна та вторинна щодо ендокринних порушень АГ [1,2].

Відомо, що гіпоталамус – структура, що бере участь у підтримці гомеостазу організму, водно-електролітного та гормонального балансу, регулює артеріальний тиск (АТ) [3]. У реалізації цієї функції бере участь комплекс ядерних структур: паравентрикулярне, супраоптичне, перивентрикулярне, аркуатне та інші ядра [4]. Від узгодженості та скоординованості їхньої дії залежатиме ефективність регуляції АТ в умовах, що змінюються. Ключовою структурою, що координує та модулює їхню роботу, більшість науковців вважають аркуатне ядро (АрЯ). Ця функція реалізується завдяки топографічному розташуванню та синтезу в ньому великої кількості нейропептидів, а також мультирецепторному апарату [5]. Є припущення, що від функціональної активності та спроможності нейронів АрЯ залежить адекватність регуляції АТ [5].

Є дані, що ефективність регуляції АТ залежить від тих нейромодуляторів і нейрогормонів, котрі утворюються або надходять до АрЯ гіпоталамуса [5]. Одним із таких нейромодуляторів, якому притаманна як центральна, так і периферична дія, є ангіотензин II. До того ж ангіотензін II впливає на відчуття спраги, секрецію вазопресину, пам'ять [6]. Так, у дослідженні J. Coote показано, що ін'єкції ангіотензину II в АрЯ гіпоталамуса щура призводять до підвищення АТ, і рівень підвищення АТ залежав від концентрації введеного ангіотензину II [7,8], проте як змінюється вміст ангіотензину II в АрЯ при сформованій АГ, не вивчено.

Тому вважаємо, що глибоке та детальне вивчення особливостей вмісту ангіотензину II в АрЯ гіпоталамуса при різних за етіологією моделях АГ сприятиме розширенню розуміння патофізіологічних механізмів формування АГ.

Мета роботи

Встановити особливості вмісту ангіотензину II в АрЯ гіпоталамуса в щурів ліній Wistar і SHR при етіологічно різних артеріальних гіпертензіях: ендокринно-сольовій та есенціальній.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на 24 статевозрілих щурах-самцях масою 250–270 г віком 13–14 місяців, яких поділили на 3 експериментальні групи по 8 тварин у кожній: 1 – контрольна – щури лінії Wistar із нормальними показниками АТ (Pc/Pd = 110/75 ± 5 мм рт. ст.); 2 – щури лінії Wistar з ендокринно-сольовою моделлю АГ, що відповідає вторинній щодо ендокринних порушень у людей; 3 – щури лінії SHR зі спонтанною АГ (Pc / Pd = 165/100 ± 10 мм рт. ст.). Щурам другої групи протягом 30 днів двічі на добу внутрішньом'язово вводили преднізолон о 7:00 годині в дозі 2 мг/кг та о 20:00 у дозі 4 мг/кг з одночасним примусовим випоюванням 5 мл сольового розчину (NaCl 2,3 %). Починаючи з другого тижня АТ у них становив Pc/Pd = 155/110 ± 10 мм рт. ст.

Експериментальну частину дослідження виконували згідно з національними «Спільними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що погоджені з положенням Ради 2010/63EU Європейського парламенту і Ради від 22 вересня 2010 р. із захисту тварин, яких використовують з науковими цілями (Council Directive 2010/63EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

Об'єкт дослідження в експериментальних тварин – гіпоталамус. Для підвищення детекції в гіпоталамусі ангіотензину II за 2 доби до виведення тварин з експерименту їм інтрацеребровентрикулярно вводили колхіцин, який порушує аксональний транспорт і зумовлює локальне накопичення в тілах нейронів гіпоталамуса синтезованих речовин [9].

Після стандартної гістологічної обробки та фіксації в парапласті фрагментів мозку на ротаційному мікромомі Microm-325 (Microm Corp., ФРН) виготовляли 14 мкм зрізи гіпоталамуса, на яких виконували імуногістохімічне дослідження експресії ангіотензину II з ідентифікацією його в АрЯ [10]. На зрізи наносили первинні кролячі IgG до ангіотензину II (Santa Cruz Biotechnology, США) в розведенні 1:200 (інкубували в полімерних камерах при T = +4 °C 24 години), наносили вторинні мишачі IgG до повної молекули IgG кроля, кон'юговані з FITC (Santa Cruz Biotechnology, США) в розведенні 1:200 (інкубували при T = +37 °C 45 хвилин) та укладали в суміш гліцерин/фосфатний буфер (9:1).

Контроль специфічності зв'язування антитіл здійснювали аналогічно, але перед нанесенням первинних

антитіл скельця зі зрізами інкубували з блокувальним пептидом, відповідним до первинних антитіл (Santa Cruz Biotechnology, США), в розведенні 1:50. Зрізи вивчали в ультрафіолетовому спектрі збудження 390 нм за допомогою світлофільтра 38HE з високою емісією (Carl Zeiss, ФРН) на мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, ФРН).

Зображення, що отримані за допомогою 16-бітної відеокамери AxioCam-ERC5s (Carl Zeiss, ФРН), записували як комп'ютерний файл. Аналіз зображення здійснювали в напівавтоматичному режимі за допомогою програмного забезпечення з відкритим кодом Image J (National Institutes of Health, USA). Для точної ідентифікації області флуоресценції та відповідності її структурі АрЯ в інтерактивному режимі нанесли «маску», в якій розраховували вміст імунореактивного матеріалу (IPM) до ангіотензину II ($Od_{\text{чф}}$), концентрацію IPM до ангіотензину II в 1 $\mu\text{м}^2$ ($Od_{\text{чф}}/\mu\text{м}^2$) та питому площу IPM до ангіотензину II (%). Дослідили не менше ніж 200 полів зору в кожній серії.

Експериментальні дані опрацювали за допомогою програмного забезпечення EXCEL-7.0 (Microsoft Corp., США). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсність і помилки середньої (m). Для виявлення вірогідності відмінностей результатів досліджень в експериментальних групах визначали коефіцієнт Стюдента (t), після чого визначали ймовірність відмінності вибірок (p) і довірчий інтервал середньої за таблицями розподілу Стюдента. Вірогідними вважали значення, для яких $Pst < 0,05$ [11].

Результати

Протягом дослідження розподілу та вмісту ангіотензину II в АрЯ гіпоталамуса в щурів з ендокринно-сольовою моделлю АГ (ЕСГ) і SHR встановили, що стійке підвищення артеріального тиску супроводжується

однотипними змінами експресії ангіотензину II при етіологічно різних АГ. Характеризується вірогідним зменшенням як вмісту, так і концентрації IPM до ангіотензину II в щурів лінії SHR на 72 % та 70 % відповідно; у тварин з ендокринно-сольовою АГ – на 53 % та 59 % відповідно (табл. 1, рис. 1).

Є припущення, що поширеність ангіотензину II у структурі АрЯ залежить від кількості нейронів, що його накопичують. Так, при моделі есенціальної АГ (щурів лінії SHR) питома площа IPM до ангіотензину II вірогідно була менша на 67 %, ніж у щурів контрольної групи, а у тварин з ЕСГ вірогідно не відрізнялася від показників контролю (табл. 1).

Порівняльний аналіз показників експресії IPM до ангіотензину II в АрЯ гіпоталамуса в щурів різних моделей АГ за етіологією показав, що вміст і концентрація ангіотензину II були нижчі у групі щурів лінії SHR на 36 % та 25 % відповідно порівняно з групою тварин з ЕСГ. При цьому питома площа IPM до ангіотензину II була вірогідно менша на 5 % (табл. 1).

Обговорення

Отримані в ході дослідження неоднозначні результати щодо вмісту ангіотензину II в АрЯ гіпоталамуса необхідно пов'язати з його фізіологічною дією та етіопатогенетичними особливостями формування АГ.

Імуногістохімічне дослідження нейронів АрЯ гіпоталамуса дало змогу встановити наявність у структурі ангіотензину II, що порушує питання щодо джерела його надходження до гіпоталамуса. Доведено, що його утворення – це каскадний ферментативний процес, під час якого ангіотензиноген, синтезований астроцитами, секретується в міжклітинну рідину [12]. Після цього під впливом ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ), який поширений у всьому головному мозку з найбільшою концентрацією в organum subfornicale та eminentia medialis, ангіотензиноген у міжклітинній

Таблиця 1. Експресія ангіотензину II в АрЯ гіпоталамуса експериментальних тварин (M \pm m)

Експериментальні групи, n = 8	Вміст імунореактивного матеріалу, $Od_{\text{чф}}$	Концентрація імунореактивного матеріалу, $Od_{\text{чф}}/\mu\text{м}^2$	Питома площа імунореактивного матеріалу, %
Wistar	413,34 \pm 0,10	39,02 \pm 0,90	48,12 \pm 0,70
SHR	117,88 \pm 4,40 ¹	12,56 \pm 0,30 ¹	46,59 \pm 0,70 ¹
ЕСГ	181,53 \pm 5,20 ^{1,2}	16,32 \pm 0,40 ^{1,2}	48,87 \pm 0,60 ²

¹: вірогідна різниця показників експериментальних груп ($Pst < 0,05$) порівняно з показниками контролю; ²: вірогідна різниця показників щурів лінії SHR ($Pst < 0,05$) порівняно з показниками щурів групи з ЕСГ.

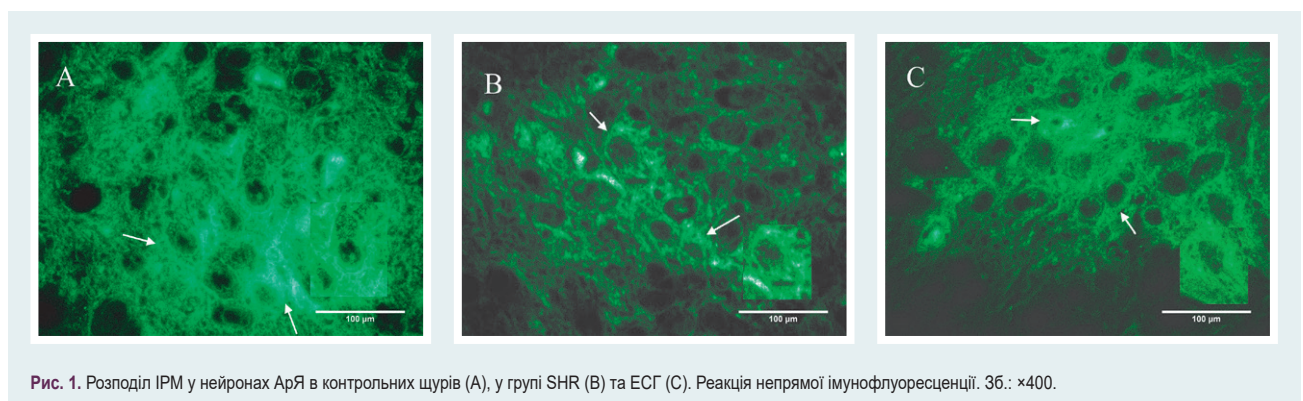


Рис. 1. Розподіл IPM у нейронах АрЯ в контрольних щурів (А), у групі SHR (В) та ЕСГ (С). Реакція непрямої імунофлуоресценції. 36. \times 400.

рідині перетворюється в ангіотензин II [12]. Локально утворений ангіотензин II взаємодіє зі специфічними рецепторами та чинить свою фізіологічну дію: регулює АТ, водно-сольовий обмін, стимулює секрецію вазопресину, АКГГ [13]. Відомі 3 типи рецепторів: АТ₁, АТ₂ та АТ₄. Активність рецепторів АТ₁, які знаходяться в паравентрикулярному, супраоптичному, вентромедіальному, вентролатеральному та аркуатному ядрах гіпоталамуса призводить до підвищення АТ, збільшення секреції вазопресину, виникнення спраги та симпатикотонії [12]. Також є припущення, що рецептор АТ₂ є антагоністом рецептора АТ₁, але їхня концентрація у структурах, що відповідають за регуляцію АТ, суттєво нижча [12]. Саме з цим, на нашу думку, пов'язаний низький рівень ангіотензину II при сформованій АГ у щурів експериментальних груп. Фізіологічна регуляція вмісту ангіотензину II може здійснюватися кількома механізмами: зниженням синтезу астроцитами ангіотензиногену, пригніченням активності АПФ і зміною балансу рецепторів АТ₁ та АТ₂. Імовірно, в АрЯ гіпоталамуса при стабільно сформованій АГ зниження рівня нейрогормона має захисний характер, що спрямований на компенсацію негативних ефектів ангіотензину II. Це повинно сприяти зниженню рівня натрію, зменшенню ОЦК і нормалізації системного АТ [12].

Отже, можна припустити, що саме рівень ангіотензину II у структурі АрЯ гіпоталамуса необхідно розглядати як важливий патогенетичний регулятор системного АТ. За нормальних умов без сформованої патології збільшення чи зменшення його концентрації локально в ядрі є вектором системних проявів ангіотензину II – підвищення чи зниження АТ. При стійкому збільшенні АТ знижені концентрації свідчать про включення механізмів компенсації, котрі спрямовані на нормалізацію АТ.

Підтвердженням цієї думки стали роботи Hideki, в яких показано, що ін'єкції ангіотензину II нормотензивним щурам лінії Wistar в АрЯ гіпоталамуса призводять до підвищення АТ, а введення антагоністів АТ₁ рецепторів супроводжувалося зниженням АТ [6]. Аналогічну клінічну картину спостерігали й інші дослідники, які працювали з щурами, що мали спадкову стрес-індуковану АГ. У молодих щурів цієї лінії виявили високий рівень мРНК ангіотензиногену та рецептора АТ₁, а це зумовило нейрогенну генетично детерміновану АГ. Але інтрацеребровентрикулярне введення блокатора АТ₁, по-перше, зумовило до зниження АТ цих щурів, по-друге, це призвело до зменшення рівня мРНК ангіотензиногену в гіпоталамусі [13]. Однак відсутні дослідження ефектів рецептора АТ₂ щодо регуляції АТ.

Важливим фактом, що встановлений в роботі, є визначення відмінностей показників експресії ангіотензину II при етіологічно різних АГ – менші його концентрації спостерігали при есенціальній АГ (щури SHR), ніж при ендокринно-сольовій АГ. Для пояснення встановленої відмінності необхідно враховувати етіопатогенетичні особливості обох моделей АГ. Так, експериментальну модель вторинної ендокринно асоційованої АГ (ЕСГ) відтворювали шляхом підвищення рівня кортикостероїдів, порушення добового

циркадіанного їх ритму та формування гіпернатріємії. Саме сформована гіпернатріємія через примусове вполювання гіпертонічним розчином NaCl і введення преднізолону, який має альдостеронову активність, призводить до чималого збільшення ОЦК. Крім того, багаторазове введення кортикостероїда мало стимулювальний вплив на синтез ангіотензиногену в мозку, що було експериментально доведено в роботах [12].

На відміну в щурів лінії SHR, за даними багатьох дослідників, у патогенезі формування АГ ключову роль відіграє симпатикотонія, що протягом тривалого часу не супроводжується суттєвими змінами активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [14.]. Вважаємо, що саме ці етіопатогенетичні особливості зумовили більший вміст ангіотензину II в АрЯ гіпоталамуса в щурів з ЕСГ на відміну від показників щурів лінії SHR.

Висновки

1. У щурів зі сформованою АГ незалежно від етіології та патогенезу формування в АрЯ гіпоталамуса спостерігали зниження вмісту та концентрації ангіотензину II.

2. Особливості вмісту ангіотензину II в АрЯ гіпоталамуса залежать від етіологічного чинника розвитку артеріальної гіпертензії та патогенезу. При есенціальній гіпертензії (SHR) спостерігають найнижчі показники експресії ангіотензину II у структурі АрЯ гіпоталамуса, ніж при змодельованій вторинній ендокринно асоційованій АГ.

Перспективи подальших досліджень передбачають встановлення особливостей балансу пресорних (ангіотензин II) та депресорних (мозковий натрійуретичний пептид) в АрЯ гіпоталамуса при етіологічно різних артеріальних гіпертензіях в експерименті.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Тіщенко С. В., асистент каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Тіщенко С. В., ассистент каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Tishchenko S. V., MD, Assistant of the Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 28.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 29.10.2018

Прийнято до друку / Accepted: 05.11.2018

Список літератури

- [1] Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. Benjamin // Circulation. – 2015 – №4. – P. 29–322.

- [2] Герасимова А.С. Артериальная гипертензия ассоциированная с метаболическим синдромом, особенности поражения органов мишеней. Обзор литературы / А.С. Герасимова, В.Е. Олейников // Медицинские науки. – 2008. – № 3.
- [3] Kawabe T. Cardiovascular Responses to Chemical Stimulation of the Hypothalamic Arcuate Nucleus in the Rat: Role of the Hypothalamic Paraventricular Nucleus / T. Kawabe, K. Kawabe, H. Sapru // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – Issue 9. – P. e45180.
- [4] Chronwall B. Anatomy and physiology of the neuroendocrine arcuate nucleus / B. Chronwall // *Peptides*. – 1985. – Vol. 6. – P. 1–11.
- [5] Polarized endocytosis and transcytosis in the hypothalamic tanycytes of the rat / B. Peruzzo, F.E. Pastor, J.L. Blazquez, et al. // *Cell Tissue Res*. – 2004. – Vol. 317. – Issue 2. – P. 147–164.
- [6] Arakawa H. The hypothalamic arcuate nucleus: a new site of cardiovascular action of angiotensin-(1–12) and angiotensin II / H. Arakawa, V. Chitravanshi, H. Sapru // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2011. – Vol. 300. – Issue 3. – P. H951–960.
- [7] Iellamo F. Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise / F. Iellamo // *Autonomic Neuroscience*. – 2001. – Vol. 90. – Issue 1–2. – P. 66–75.
- [8] The brain renin-angiotensin system: location and physiological roles / M. McKinley, A. Albiston, A. Allen, et al. // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2003. – Vol. 35. – Issue 6. – P. 901–918.
- [9] Norstrom A. Effects of colchicine on axonal transport and ultrastructure of the hypothalamo-neurohypophyseal system of the rat / A. Norstrom, H. Hansson, J. Sjostrand // *Zeitschrift für Zellforschung Und Mikroskopische Anatomie*. – 1971. – Vol. 113. – Issue 2. – P. 271–293.
- [10] Paxinos G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates / G. Paxinos, C. Watson // *Academic Press*. – 2007.
- [11] Зайцев В. Прикладная медицинская статистика : учебно-методическое пособие / В. Зайцев, В. Лифляндский, В. Маринкин. – СПб.: Фолиант, 2003. – 429 с.
- [12] Decreased Angiotensin II Receptors in Subfornical Organ of Spontaneously Hypertensive Rats After Chronic Antihypertensive Treatment With Enalapril / A. Nazarali, J. Gutkind, F. Correa, J. Saavedra // *American Journal of Hypertension*. – 1990. – Vol. 3. – Issue 1. – P. 59–61.
- [13] Gunther S. Regulation by angiotensin II of its receptors in resistance blood vessels / S. Gunther, M. Gimbrone, R.W. Alexander // *Nature*. – 1980. – Vol. 287. – P. 230–232.
- [14] The use of plasma aldosterone and urinary sodium to potassium ratio as translatable quantitative biomarkers of mineralocorticoid receptor antagonism / R. Eudy, V. Sahasrabudhe, K. Sweeney, et al. // *Journal Of Translational Medicine*. – 2011. – Vol. 9. – P. 180.

References

- [1] Mozaffarian, D. , & Benjamin, E. J. (2015). Heart disease and stroke statistics-(2015) update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 4, 29–322.
- [2] Gerasimova, A. S., & Olejnikov, V. E. (2008). Arterial'naya gipertenziya associirovannaya s metabolicheskim sindromom, osobennosti porazheniya organov mishenej. Obzor literatury [Arterial hypertension associated with metabolic syndrome: features of the course and lesion of target organs. Literature Reviews]. *Medicinskie nauki*, 3. [in Russian].
- [3] Kawabe, T. , Kawabe, K. , & Sapru, H. (2012). Cardiovascular Responses to Chemical Stimulation of the Hypothalamic Arcuate Nucleus in the Rat: Role of the Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *PLoS ONE*, 7(9), e45180. doi: 10.1371/journal.pone.0045180.
- [4] Chronwall, B. (1985). Anatomy and physiology of the neuroendocrine arcuate nucleus. *Peptides*, 6, 1–11. doi: 10.1016/0196-9781(85)90128-7.
- [5] Peruzzo, B. , Pastor, F. E., Blazquez, J. L., Amat, P. , & Rodríguez, E. M. (2004). Polarized endocytosis and transcytosis in the hypothalamic tanycytes of the rat. *Cell Tissue Res*. 317(2), 147–164. doi: 10.1007/s00441-004-0899-1.
- [6] Arakawa, H. , Chitravanshi, V. , & Sapru, H. (2011). The hypothalamic arcuate nucleus: a new site of cardiovascular action of angiotensin-(1–12) and angiotensin II. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 300(3), H951–960. doi: 10.1152/ajpheart.01144.2010.
- [7] Iellamo, F. (2001). Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. *Autonomic Neuroscience*, 90(1–2), 66–75. doi: 10.1016/S1566-0702(01)00269-7.
- [8] McKinley, M. J., Albiston, A. L., Allen, A. M., Mathai, M. L., May, C. N., McAllen, R. M., et al. (2003). The brain renin-angiotensin system: location and physiological roles. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35(6), 901–918. doi.org/10.1016/S1357-2725(02)00306-0.
- [9] Norstrom, A. , Hansson, H. , & Sjostrand, J. (1971). Effects of colchicine on axonal transport and ultrastructure of the hypothalamo-neurohypophyseal system of the rat. *Zeitschrift für Zellforschung Und Mikroskopische Anatomie*, 113(2), 271–293. doi.org/10.1007/BF00339421.
- [10] Paxinos, G. , & Watson, C. (2007). The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. *Academic Press*.