© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.149-07:612.015.31:616.6-092.9

В.В.Барабанова, О.Н.Замуруев, М.М.Парастаева, В.А.Титова, Л.И.Шишкина

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КАК ОТРАЖЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ ПРИ СПОНТАННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ УРЕМИИ И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ У КРЫС

FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE PORTAL VEIN AS REFLECTION OF CALCIUM METABOLISM CHANGES IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE, EXPERIMENTAL UREMIC AND HYPERPARATHYROID RATS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия;
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, воротная вена, гладкомышечные клетки, хроническая почечная недостаточность, спонтанно гипертензивные крысы.

Key words: parathyroid hormone, portal vein, smooth muscle cell, chronic renal failure, spontaneously hypertensive rats.

В патогенезе эссенциальной гипертензии у людей и спонтанной гипертензии у крыс линии Окамото (спонтанно гипертензивные крысы, СГК), как и в патогенезе экспериментальной уремии, важное место принадлежит нарушениям кальциевого обмена [2, 16, 23]. Снижение уровня кальция в сыворотке крови и увеличение паратиреоидного гормона (ПТГ) отмечены как у СГК, так и у крыс с субтотальной нефрэктомией [16]. Показано также увеличение экскреции кальция с мочой у крыс, причем механизм гиперкальциурии неизвестен [14]. Предполагается, что эссенциальная гипертензия может быть потенциальным фактором риска для развития гиперпаратиреоза [23]. Установлено наличие прямой зависимости между концентрацией ПТГ и средним артериальным давлением (АД), между активностью ренина плазмы и концентрацией Ca^{2+} в сыворотке [19].

У больных с ХПН, наряду с изменением уровня Са и ПТГ, показано увеличение уровня предсердного натрийуретического пептида (ПНП). Увеличение уровня ПНП объясняют перегрузкой сердца объемом с последующим растяжением стенок и выходом в кровь кардиопептида [22]. Снижение метаболизма ПНП почками вследствие нарушения функции почечной паренхимы приводит к снижению деградации ПНП и последующему накоплению его в крови.

Вместе с тем предполагается, что недостаточный синтез ПНП или вымывание его могли быть одной из причин артериальной гипертензии [13]. Исследованиями, выполненными на СГК, показано, что содержание ПНП в предсердии крыс в предгипертензивный период повышено по сравнению с показателями в контрольной группе. По мере развития гипертензии отмечались повышение концентрации ПНП в крови и снижение в предсердиях. Эти данные говорят о том, что ПНП мобилизуется у гипертензивных животных как компенсаторно-корректирующий фактор, направленный на нормализацию АД посредством сосудорасширяющего и натрийуретического действия. Снижение содержания ПНП в предсердиях животных с развивающейся гипертензией является, видимо, следствием вторичного уменьшения при его длительном увеличенном вымывании в циркулирующую кровь. ПНП играет важную роль в регуляции электролитного и объемного гомеостаза. Показано, что увеличение в крови ПНП у крыс с субтотальной нефрэктомией обеспечивает адаптивное увеличение экскреции Са, Р, Na [20].

Помимо прямого влияния на экскреторную функцию, гемодинамику и сосудистую систему, ПНП ингибирует секрецию ренина, препятствует вызванному ангиотензином II сужению сосудов, противодействует вазоконстрикторному эффекту альдостерона. Предполагается первичная патогенетическая роль недостатка ПНП при синдроме идиопатических отеков [22]. Снижение концентрации Ca^{2+} и повышение ПТГ в сыворотке крови СГК, снижение содер-

Таблица 1

Биохимические показатели крови крыс исследованных групп (ммоль/л)

Группы экспериментальных животных	Cr	Ur	K	Na	Ca^{2+}	$Ca_{общ.}$
Контроль (n=40)	0,055±0,009	5,57±0,29	7,01±0,139	140,3±3,81	1,18±0,0042	2,39±0,018
1 мес (n=12)	0,125±0,017*	16,0±4,27*	7,14±0,183	139,3±2,94	0,89±0,007*	2,39±0,010
3 мес (n=8)	0,24±0,022*	28,3±4,13*	7,07±1,04	140,07±2,32	0,85±0,0018*	2,31±0,064
Крысы, инъецированные ПТГ(n=10)	0,066±0,02	7,55±0,25*	6,57±0,45	140,7±0,94	0,799±0,011*	1,88±0,079
СГК (n=26)	0,056±0,011	6,17±0,41	6,83±0,13	144,7±2,32	0,94±0,0113	2,39±0,0093

* Здесь и в табл. 2: p<0,001 по отношению к контрольной группе.

Таблица 2

Протеинурия и скорость клубочковой фильтрации у крыс исследованных групп

Группы экспериментальных животных	Протеинурия, г/л	СКФ, мл/мин
Контроль (n=40)	0,28±0,14	0,69±0,03
1 мес (n=12)	0,46±0,29	0,42±0,018*
3 мес (n=8)	1,37±0,34*	0,272±0,183*
Крысы,инъецированные ПТГ (n=10)	1,16±0,21*	0,65±012
СГК (n=26)	0,44±0,214	0,70±0,023

жания Ca в кости [17] и циркулирующего $1,25\ (OH)_2\ D_3$ [15,18] и т.д. свидетельствуют о том, что по биохимическому статусу и минеральному обмену СГК близки к моделям ХПН [18]. Более того, ряд авторов считают, что СГК представляют собой потенциальную модель регуляции АД при почечных заболеваниях. Низкая реактивность СГК при систематическом введении экзогенного ПТГ по цАМФ, фосфату, Mg согласуется с почечной и скелетной резистентностью к физиологическому действию ПТГ, характерному для ХПН [18]. Снижение чувствительности почки к введению ПТГ может отражать рецепторные дефекты [24], связанные со сдвигом в мембранном и внутриклеточном обмене Ca, или снижение гидроксилирования витамина D_3 в почках.

Учитывая, что при развитии гипертензии в предгипертензивный период имеет место повышение содержания ПНП в предсердии, а по мере развития гипертензии увеличивается его содержание в крови и снижается в предсердиях, а также факт повышения ПНП в крови у больных ХПН вследствие перегрузки сердца объемом [22], определенный интерес представляет сравнительное исследование состояния венозной системы на разных этапах формирования как гипертензии, так и ХПН.

Для исследования функциональной активности венозных сосудов широко используется воротная вена печени (ВВ) [12]. Многочисленные данные литературы, обобщенные в обзоре S.Greenberg, W.Wilborn [12], показали идентичность биохимических, структурных и функциональных изменений в нижней полой вене (НПВ), воротной вене и легочной артерии (ЛА) при формировании гипертензии у крыс.

Морфология, сократительная функция ВВ и механизмы ее регуляции в норме достаточно подробно изучены. Подробному исследованию подвергалась функция ВВ при иммобилизационном, эмоционально-болевом стрессе [4,5] и гипертензии у СГК [4,6,7]. Полностью отсутствуют в литературе материалы, посвященные функционированию ВВ и ее реактивности в условиях почечной патологии.

Принимая во внимание существенную роль, которую играют сосуды портального бассейна в регуляции кровообращения, а также роль венозной системы в регуляции объема крови [9], в частности увеличение почечного кровотока и диуреза при расширении правого и левого предсердий, и кроме того, роль гемодинамических нарушений в развитии ХПН, сравнительные исследования венозной системы при развитии гипертензии и формировании экспериментальной уремии представляют определенный интерес. В этой связи мы предполагаем обобщить свои данные по этой проблеме.

СОЗДАНИЕ МОДЕЛЕЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Для получения модели ХПН использовали крыс линии Вистар. Животным удаляли полюса одной почки, а спустя 7 дней удаляли вторую почку. В целом объем удаленной ткани составил 75—85%. Животных содержали на стандартной диете.

Перед первым этапом операции и перед забоем у крыс собирали мочу в метаболической камере в условиях водной депривации в течение 24 ч для биохимических исследований. В момент проведения первого этапа операции и перед забоем брали кровь для биохимических исследований. Данные биохимических исследований крови и мочи приведены в

табл. 1 и 2. Оба этапа операции и декапитация животного проводились под эфирным наркозом. Контролем служили данные биохимических исследований крови и мочи и морфологические исследования почки ложнооперированных животных в соответствующие сроки после ложной операции. При забое оставшуюся почку взвешивали и брали для морфологических исследований.

Кроме крыс с субтотальной нефрэктомией, исследовали крыс, которым в течение 14—22 дней ежедневно внутрибрюшинно вводили паратиреоидный гормон в дозе 50 ЕД/кг массы тела.

Третья группа животных — спонтанно гипертензивные крысы линии Окамото (СГК) двух возрастных групп: ранний гипертензивный период (12—16 нед) и период устойчивой гипертензии (24—28 нед).

Всего исследовали 22 контрольных крыс, 20 животных — с нефрэктомией, 10 — с введением ПТГ, 26 спонтанно гипертензивных животных.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧКИ

При забое животных почки фиксировали в 10% растворе формалина с последующей парафиновой заливкой. Срезы окрашивали гематоксилином, хромотропом и изучали с помощью светооптического микроскопа для оценки состояния и размеров клубочков и развития тубулоинтерстициальных изменений. Часть материала фиксировали в глутаральдегиде с последующим осмированием и заливкой в эпон. Ультратонкие срезы, изготовленные на УМТП-4, изучали на электронном микроскопе «Хитачи-300».

РЕГИСТРАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У КРЫС

Измерение артериального давления у крыс контрольных и подопытных осуществлялось непрямым фотоэлектрическим методом под легким эфирным наркозом. Для измерения давления в хвостовой артерии на хвост надевали окклюзионную манжету, соединенную с манометром. Для фиксации пульсовых колебаний хвостовой артерии дистальнее манжеты закрепляли датчик с вмонтированным в него фотоэлементом. Регистрация преобразованных сигналов производилась на бумажной ленте быстродействующего самописца. Один канал регистрировал давление в манжете, другой — пульсовые колебания в хвостовой артерии. Показания давления снимали в момент исчезновения пульсовых колебаний (компрессия) в результате постепенного нагнетания воздуха в окклюзионную манжету.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГМК ВЕНОЗНЫХ СОСУДОВ

Исследование функциональной активности венозных сосудов осуществлялось на фрагментах ВВ печени животных. Воротная вена, обладая авторитмической сократительной активностью, является традиционным и чрезвычайно удобным объектом исследования венозной системы, в частности нижней полой вены и легочной артерии [12].

Сокращения фрагментов ВВ регистрировались с помощью механоэлектрического преобразователя 6МХІС в растворе Кребса при температуре 34 °С, pH 7,4. Сигнал фиксировался в оперативной памяти ПЭВМ «ИМКО-2МІ» с последующей записью на магнитном диске и автоматизированной обработкой электромиограмм по специально разработанной программе. Компьютерный анализ электромиограмм позволил выделить фазный и тонический (тетанический тонус) компоненты в авторитмической сократительной активности ВВ (рис.1). Сократительная активность оценивалась по амплитуде фазных сокращений, тетаническому тонусу и общей амплитуде (последний параметр был зависим от двух независимых), по вкладу фазного и тонического компонентов в сокращение, а также площади под кривой, которая вычислялась за 1 мин, — S(F+T) и т. д. Всего обработке подвергались 15 параметров. Кроме того, строилась гиперболическая зависимость, определяющая изменение просвета сосуда при разных уровнях механического напряжения стенки [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Через 1 мес после субтотальной нефрэктомии наблюдалось увеличение диаметра клубочков, в отдельных случаях — пролиферация мезангия. При электронной микроскопии в подоцитах отмечались расширение эндоплазматического ретикулума, большее число рибосом, ножковые отростки сохраняли связь с базальной мембраной. Через 3 мес после операции клубочки резко увеличивались в размерах (до 200 мкм при 100 мкм в норме). В ряде клубочков имел место сегментарный склероз. При электронно-микроскопическом исследовании обнаружено слияние ножковых отростков подоцитов отдельных капилляров петель, в цитоплазме — деструкция органелл, обилие лизосом и осмиофильных капель.

У крыс, систематически получавших инъекции ПТГ, при морфологических исследованиях обнаружены пролиферация клеток

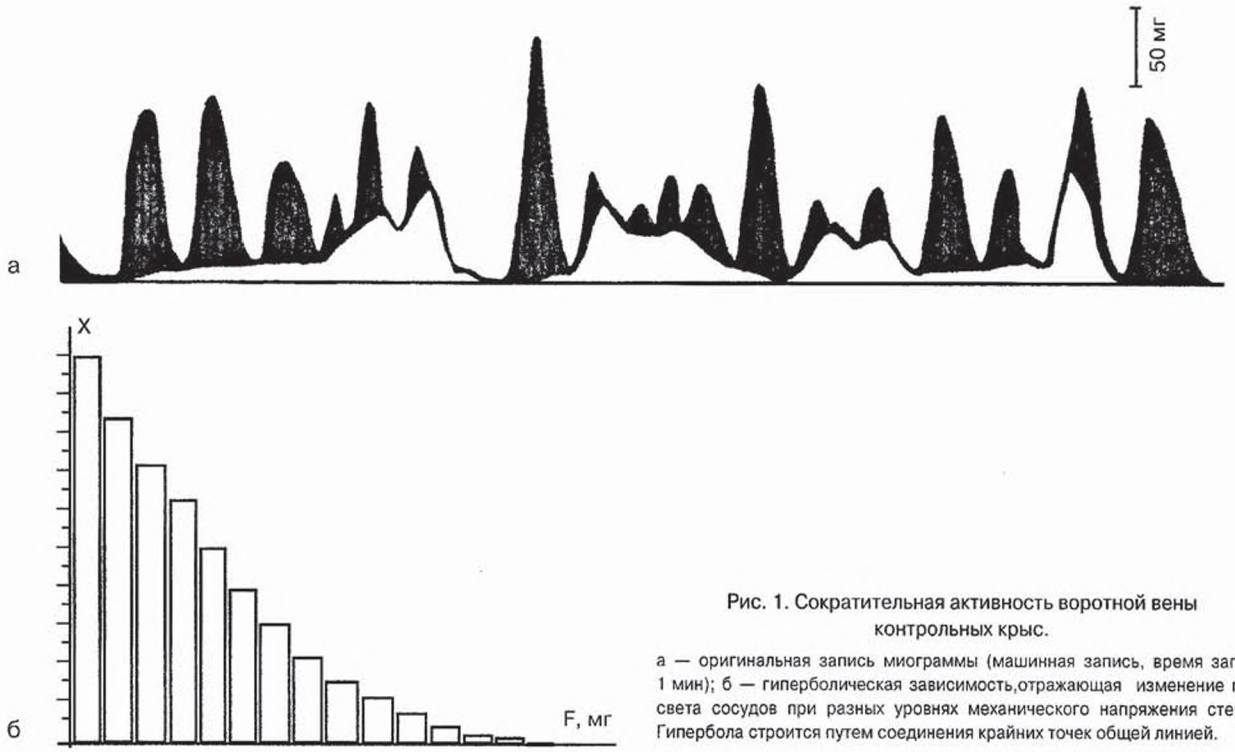

Рис. 1. Сократительная активность воротной вены контрольных крыс.

а — оригинальная запись миограммы (машинная запись, время записи 1 мин); б — гиперболическая зависимость,отражающая изменение просвета сосудов при разных уровнях механического напряжения стенки. Гипербола строится путем соединения крайних точек общей линией.

мезангия в гломерулах, нарушение щеточной каймы и зернистая дистрофия в проксимальных канальцах; дистрофия эпителия дистальных канальцев.

Крысы со спонтанной гипертензией характеризовались отсутствием изменений клубочков и интерстиция. Однако у последних обнаружены изменения стенки артериол почки по гипертензивному типу (плазматическое пропитывание, гиалиноз).

Таблица 3

Параметры фазно-тонического сокращения воротной вены (ВВ) крыс исследуемых групп (1—3), артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС)

Группы животных	Частота сокращений ВВ	Общая амплитуда сокращений ВВ	Площадь под кривой, S (F+T)	АД, мм рт. ст.	ЧСС в 1 мин
Контроль (n=22)	17,5±1,2	1,4±0,3	41,8±1,3	115±12	315±25
1-я					
12-16 нед (n =15)	24±1,4	1,8±0,1	65,7±4,4	146±6,0	385±25
24-28 нед (n =11)	25±1,9	0,9±0,09	28,4±4,1	170±11	338±11
2-я					
1 мес (n =12)	25,8±1,7	2,4±0,1	79,3±2,3	135±9,0	371±25
3 мес (n =8)	28,7±2,3	0,8±0,09	30,1±1,1	170±15	315±21
3-я					
14 дней (n =5)	17,9±1,5	2,3±0,1	71,8±3,1	142±8,5	370±14
21 день (n =5)	21,4±1,2	0,87±0,1	28,5±2,8	—	—

Примечание. 1-я группа животных — СГК, 2-я — ХПН, 3-я — ПТГ.

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

У всех исследованных групп животных отмечалось повышение АД по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Увеличение АД регистрировалось у СГК уже в период ранней гипертензии, и далее отмечалось постепенное нарастание давления в последующие 3 мес (устойчивая гипертензия) (см. табл. 3). У крыс с субтотальной нефрэктомией повышение АД имело место сразу после операционного стресса, и только по мере углубления уремии в течение 1—3 мес после операции отмечалось его дальнейшее нарастание. АД у этих крыс через 3 мес после субтотальной нефрэктомии достигало величины, характерной для СГК этого же возраста (см. табл. 3).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) у крыс с субтотальной нефрэктомией и у СГК разного возраста в ходе исследования изменялась двухфазно: через 1 мес после операции, наряду с умеренным увеличением АД (в среднем на

15—16%), отмечалось увеличение ЧСС также на 16—17%. По мере развития уремии у крыс с нефрэктомией регистривались дальнейший рост АД и снижение ЧСС, вплоть до восстановления контрольного уровня. Снижение ЧСС по мере роста АД отмечалось и у СГК. Так, увеличение АД в среднем на 16% к 24—28-недельному возрасту сопровождалось снижением ЧСС на 12%.

У крыс с субтотальной нефрэктомией через 3 мес в период роста АД и снижения ЧСС имели место нарастание содержания мочевины и креатинина в крови, рост протеинурии, снижение скорости гломерулярной фильтрации более чем в 2 раза (см. табл. 1, 2). У СГК в период устойчивой гипертензии отмечалось повышение уровня белка в моче. Данные морфологических исследований, как было отмечено выше, показывают выраженные изменения клубочков у крыс с уремией и отсутствие таковых у СГК того же возраста. Введение крысам экзогенного ПТГ через 14 дней приводило к увеличению АД и ЧСС, пролиферации клеток мезангия и дистрофическим изменениям эпителия канальцев, функциональным нарушениям почек: у этих животных отмечалась выраженная протеинурия (см. табл. 2). Кроме того, на фоне ПТГ у интактных крыс отмечалось снижение уровня ионизированного Са крови (см. табл. 1). Такая реакция может быть связана с длительным введением высоких доз гормона и последующим развитием вторичной резистентности к его периферическому действию, характерной и для ХПН.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ

Авторитмическая активность ВВ у всех трех исследованных групп животных (кроме контрольной) в ходе эксперимента изменялась дважды. Сначала регистрировалось увеличение функциональной активности ГМК ВВ (I фаза), которое в последующем сменялось снижением активности вен (II фаза) (см. рис. 1, 2).

У крыс с субтотальной нефрэктомией через 1 мес после операции, когда отмечаются умеренное повышение АД, установившееся после операционного стресса, и начальные изменения в клубочках, свидетельствующие об их функциональном напряжении, регистрируется резкое увеличение функциональной активности ВВ (см. табл. 3). Компьютерный анализ электромиограмм показал увеличение амплитуды фазных сокращений, скорости сокращения и расслабления, амплитуды тетанического тонуса (тонический компонент сокращения), площади под кривой сокращения за 1 мин, а также увеличение выполняемой веной работы (см. табл. 3). О росте последней свидетельствует смещение гиперболы, характеризующей способность вен изменять просвет сосуда при различных уровнях механического напряжения сосудистой стенки, вправо от контрольной (рис. 3). Подобные изменения активности ВВ отмечались у СГК в период ранней гипертензии. Начальные изменения параметров фазно-тонических сокращений ВВ крыс, получавших

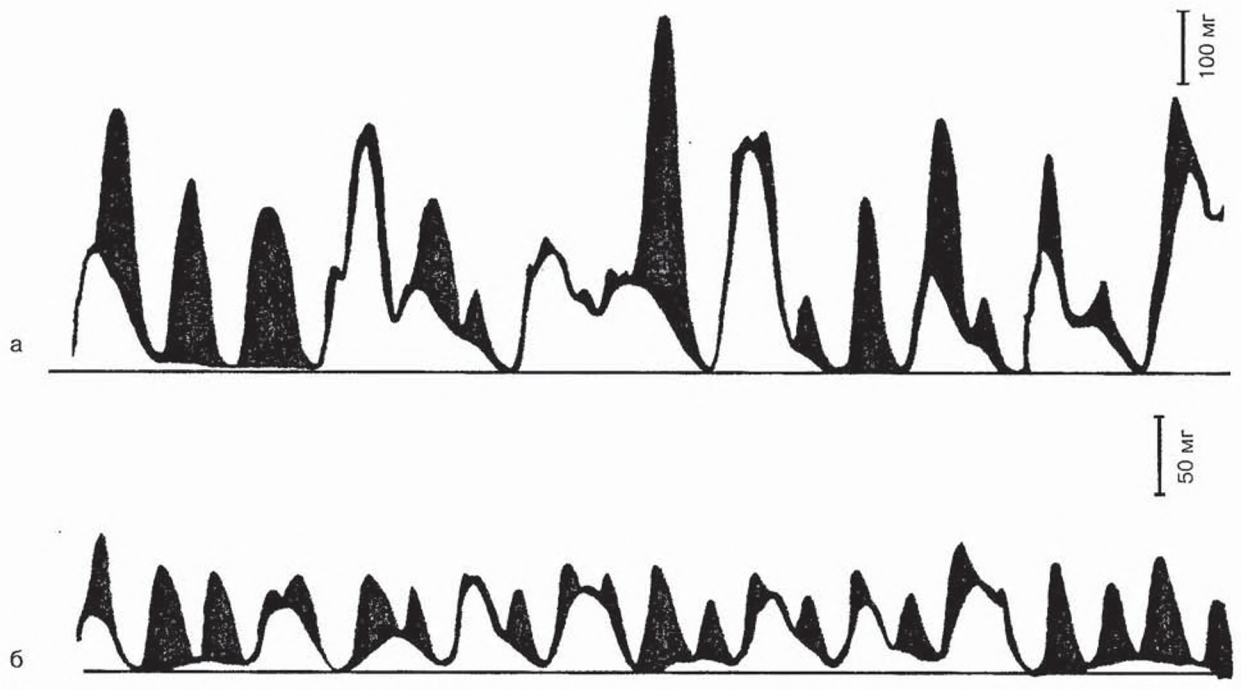

Рис. 2. Функциональная активность воротной вены крыс с экспериментальной ХПН.

а — 1 мес после нефрэктомии; б — 3 мес после операции.

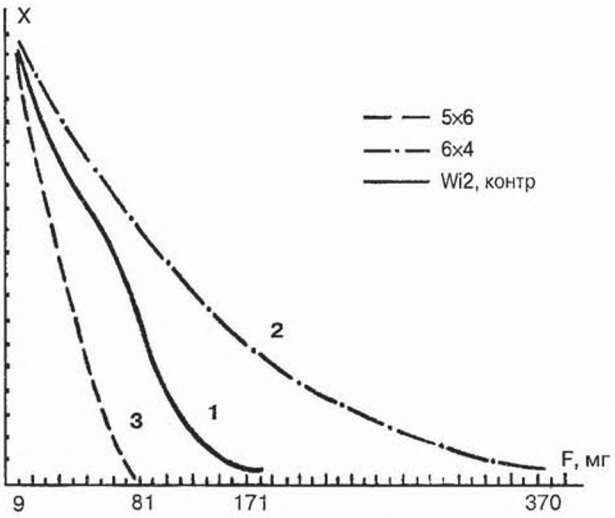

Рис. 3. Гиперболическая зависимость,отражающая изменение просвета сосуда при разных уровнях механического напряжения стенки.

Смещение гиперболы вправо от контрольной (1) свидетельствует об увеличении (2), а влево (3) о снижении функциональной активности сосуда.

инъекции ПТГ (через 14 дней), также свидетельствовали о значительном повышении сократительной активности вен (см. табл. 3).

Следовательно, активация ГМК ВВ наблюдается у крыс всех исследованных групп в начальный период иэменений (I фаза). Рост амплитуды фазных сокращений и увеличение скорости сокращения, имеющие место у крыс с субтотальной нефрэктомией через 1 мес после операции, у СГК и крыс, инъецированных ПТГ, свидетельствуют об увеличении входа Ca^{2+} в ГМК по быстрым потенциалзависимым кальциевым каналам, ответственным за этот компонент фазно-тонических сокращений ВВ [10].

У СГК, характеризующихся наличием генетически обусловленного дефекта мембраны — увеличенной проницаемостью ГМК для ионов натрия [21], высокая функциональная активность ВВ может быть следствием роста внутриклеточной концентрации натрия и последующей активации Na-Ca обмена (увеличение выхода ионов натрия и входа Ca^{2+} в клетку, сопровождающееся повышением внутриклеточного ионизированного кальция в каждом цикле возбуждение—сокращение) [3].

При субтотальной нефрэктомии повышение активности ГМК ВВ на начальных этапах развития ХПН (1-й месяц после операции) может быть следствием активации транспорта как кальция, так и натрия в миоциты под влиянием ряда физиологически активных веществ, которые накапливаются в крови в связи с уменьшением массы действующих нефронов.

Изменение активности венозных сосудов вследствие активации кальциевого обмена в ГМК при развитии ранней гипертензии и экспериментальной уремии формирует ряд компенсаторно-адаптивных реакций организма, в том числе сердечно-сосудистой системы.

Учитывая, что в период ранней гипертензии у СГК имеют место высокая активность венозной системы, усиленный венозный возврат и нагрузка сердца объемом [1], а также факт усиления активности вен на начальных этапах развития ХПН и при нагрузке интактных крыс Вистар ПТГ, мы полагаем, что и здесь активация венозной системы может приводить к усилению нагрузки объемом прежде всего правых отделов сердца, а следовательно — к усилению выхода в кровь кардиопептидов, в том числе и ПНП [22]. Кроме того, при развитии уремии у крыс, как у больных с ХПН [2], в связи с уменьшением массы функционирующей почечной паренхимы имеют место снижение деградации ПНП и увеличение его концентрации в крови [22].

По мере развития гипертензии у крыс с уремией, как и у СГК [13] и крыс, инъецированных ПТГ, видимо, имеют место первоначальное понижение концентрации гормона в предсердиях и повышение в крови, приводящие в конечном счете к понижению его синтеза. Снижение синтеза ПНП и последующее понижение его концентрации в крови способствуют реализации токсического действия на сосуды таких сосудистых токсинов, как ренин и ангиотензин II [13, 20, 22], и может быть причиной увеличения АД [13]. Оба вещества воздействуют на интиму сосудов, способствуя экссудации белков плазмы и эритроцитов. Следствием нарушения синтеза ПНП и других кардиопептидов, а также накопления ряда сосудистых токсинов в крови являются срыв адаптации и развитие II фазы изменений авторитмической сократительной активности ВВ.

II фаза изменений — снижение функциональной активности ВВ — регистрировалась у животных всех исследованных групп. Площадь под кривой сокращения ВВ за 1 мин обратно коррелировала с величиной АД. При понижении работы, выполняемой веной (см. рис. 3; табл. 3), отмечалось повышение АД как при развитии стойкой гипертензии у СГК, так и при ее становлении у крыс с субтотальной нефрэктомией. Очевидно, что депрессия сократительной активности вен обусловлена нарушением транспорта кальция или энергообеспечения в ГМК. Снижение функциональной активности вен регистрировалось и у крыс, получавших инъекции ПТГ. У крыс последней группы также отмечалось повышение АД (см. табл. 3).

Учитывая однонаправленность изменений сократительной активности ВВ при действии ПТГ в опытах на изолированных сосудах и при

инфузии ПТГ крысам, а также увеличение концентрации гормона в крови у СГК и крыс с субтотальной нефрэктомией [1], можно полагать, что одним из ведущих факторов, вызывающих изменение обмена кальция в ГМК, а следовательно, изменение активности вен у крыс исследованных нами групп, является ПТГ.

Кроме того, результаты исследования венозной системы (на примере ВВ) у крыс с субтотальной нефрэктомией показали, что при сохранении относительно высокой сократительной активности вен (независимо от сроков нефрэктомии) показатели азотемии были наименьшими, в то время как у животных соответствующих сроков после операции, но характеризующихся снижением активности ВВ, развивалась уремия средней тяжести. Таким образом, активность венозной системы оказывает определенное влияние на развитие не только гипертензии, но и азотемии. Мы полагаем, что фармакологическая коррекция направленная на поддержание активности венозных сосудов (и венозного возврата) и выхода в кровь регулирующих кардиопептидов, может отодвинуть по времени наступление азотемии, обеспечить сохранение механизмов, реализующих адекватные изменения гемодинамики и проницаемости сосудов: магистральных, артериол, венул, капилляров, — а следовательно, и гомеостаз кальция на более длительный период.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барабанова В.В., Петрова Н.Б.* Функциональная активность венозной системы и электрическое поле сердца при формировании гипертензии // Физиол. журн. СССР.— 1991.— Т. 77, № 9.— С. 210—216.

2. *Бауман В.Н.* Биохимия и физиология витамина D.— Рига: Зинатне, 1989.— 480 с.

3. *Курский М.Д., Костерин С.А., Воробец З.Д.* Регуляция внутриклеточной концентрации кальция в мышцах.— Киев: Наук. думка, 1987.— 144 с.

4. *Манухина Е.Б.* Воротная вена и ее сократительная функция в норме и патологии // Успехи физиол. наук.— 1988.— Т.19, № 3.— С.45—46.

5. *Меерсон Ф.З., Манухина Е.Б., Пинелис В.Г.* Нарушения сократительной функции гладкой мускулатуры воротной вены крыс при эмоционально-болевом стрессе // Кардиология.—1983.—№ 11.—С. 93—98.

6. *Меерсон Ф.З., Манухина Е.Б., Досмагамбетова Р.С.* Нарушения сократительной функции и адренореактивности воротной вены при эмоционально-болевом стрессе и экспериментальном инфаркте миокарда и их предупреждение с помощью мембрано-протекторов // Кардиология.— 1984.— № 4.— С. 104—108.

7. *Пинелис В.Г., Манухина Е.Б., Марков Х.М.* Функциональное состояние гладких мышц воротной вены у спонтанно гипертензивных крыс // Бюл. экспер. биол.— 1987.— № 3.—С. 284—286.

8. *Пинелис В.Г., Манухина Е.Б., Марков Х.М.* Влияние эмоционального стресса на сократимость, адренореактивность и чувствительность к кальцию гладких мышц воротной вены спонтанно гипертензивных крыс // Бюл.экспер. биол.— 1987.— № 2. — С. 152—154.

9. *Штейнгольд Е.Ш., Годин Е.А., Колмановский В.Б.* Регулирование напряженно-деформированного состояния сосудов и гипертоническая болезнь.— М.: Наука, 1990.—200 с.

10. *Шуба М.Ф., Кочемасова Н.Г.* Физиология сосудистых гладких мышц.— Киев: Наук. думка, 1988.— 246 с.

11. *Giebisch G., Seldin D.W.* The kidney physiology and pathophysiology.— N.Y., 1985.— Vol. 1.—P. 397—426.

12. *Greenberg S., Wilborn W.* Functional and structural changes in veins in spontaneous hypertension// Arch. Int. Pharmacol. Ther.— 1982.— Vol. 2, N 258.— P. 208—233.

13. *Horky K., Tesar V., Lachmanova G. et al.* Атриальный натрийуретический фактор и его роль в регуляции электролитного объемного гомеостаза и гомеостаза давления крови // Чехосл.мед.— 1989.— Vol. 12, № 1.— P. 1—21.

14. Lan k., Chan S., Eby B. Evidence for the role of PO4 deficiency in antihypertensive actions of high calcium diet // Am.J.Physiol.— 1984.— Vol.246.— P.324—329.

15. *Lucas P.A., Brown R.C., Drueke T. et al.* Abnormal vitamin D metabolism, intestinal calcium transport, and bone status in the spontaneouly hypertensive rat compared with its genetic control // J.Clin Invest.— 1986.— Vol.78.— P.221—227.

16. *McCarron D.A., Muther R.S., Plant S.B.* Parathyroid hormone. A determinant of post-transplant blood pressure regulation // Amer. J. Kid.Dis.— 1981.— Vol 1.—P. 38—44.

17. *MrCarron D.A., Lucas P.A., Lacour B. et al.* Blood pressure development of the spontaneously hypertensive rat following concurrent manipulations of dietary Ca 2+ and Na relation to intestinal Ca^{2+} fluxes // J. Clin. Invest.—1985.—Vol. 76. — P. 1147—1154.

18. *MrCarron D.A., Shneidman R.J., Lee D.M.* Ca^{2+} defects in experimental hypertension : SUR's renal response to chronic infusion of human PTH (1—34). // Kidney Int.— 1987.— Vol.32, Suppl. 22. — P. 249—253.

19. *Nami R., Martinelli M., Zacchei F. et al.* Gennaric Calcio ionirrato sierico, parathormone, affivita renimica plasmatica nellipertensione arteriosa essenziale // Minerva Cardiangiol.— 1984. — Vol.37, N 3. — P.91—98.

20. *Ortola J.V., Ballemann B.G., Brenner B.M.* Endogenous ANP augments fractional excretion of P, Ca and Na in rats with reduced renal mass // Amer.J.Physiol.— 1988.— Vol. 255, N 6.— P. 1091— 1097.

21. *Postnov Y.V., Orlov S.N.* Editorial Review. Cell membrane alteration as a source of primary hypertension. // J. Hypertension.— 1984.— Vol. 2, N 1. — P. 1—6.

22. *Predel H.G., Bacher A., Kipnovwski G., et al.* Relationship of plasma concentration of human atrial pressure in patients with progressive chronic renal failure // Klin. Wschr.— 1987.— Bd. 65, N 8.— S. 127—132.

23. *Singh R.B., Singh N.K., Mehta P.J., Rastogi S.S.* Does calcium aggravate and cause hypertension? // Acta Cardiol.— 1987.— Vol. 62, N 6. — P. 445—467.

24. *Webb R.C., Bhalla R.C.* Altered calcium sequestration by subcellular fractions of vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats // J. Mol. Cell Cardiol.— 1976. — Vol. 8.— P. 651—655.

25. *Weight G.L., Rankin C.D.* Concentrations of ionic and total calcium in plasma of four models of hypertension. // Am. J.Physiol.— 1982.— Vol. 243.— P. 365—370.