

© И.В.Мухин, Г.А.Игнатенко, В.Ю.Николенко, Э.А.Мухина, 2003  
УДК [616.12-008.331.1-08.857:546.41]:577.15

*Н.З. Ключева, Д.Б. Рыжов*

## РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНА II В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ДЕФИЦИТЕ КАЛЬЦИЯ В ДИЕТЕ

*N.Z. Klyueva, D.B. Ryzhov*

## ROLE OF ANGIOTENSIN II IN THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH A LACK OF CALCIUM IN DIET

Лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии Института физиологии им. акад. И.П.Павлова РАН, Кафедра сердечно-сосудистой хирургии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценить роль ангиотензина II в развитии артериальной гипертензии при дефиците кальция в диете. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В опытах на наркотизированных нормотензивных крысах сравнивали влияние синтетического аналога паратиреоидного гипертензивного фактора на прессорные эффекты ангиотензина II и адреналина. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Оказалось, что, потенцируя и пролонгируя прессорные эффекты адреналина, паратиреоидный гипертензивный фактор блокирует прессорные эффекты ангиотензина II. При введении паратиреоидного гипертензивного фактора на фоне действия ангиотензина II наблюдалось парадоксальное снижение артериального давления. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные подтверждают гипотезу о том, ренин-ангиотензин-альдостероновая система в формировании кальций-зависимых форм артериальной гипертензии играет менее существенную роль, чем симпато-адреналовая система.

**Ключевые слова:** ангиотензин II, паратиреоидный гипертензивный фактор, адреналин, артериальная гипертензия, дефицит кальция.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the work was to estimate the role of the development of arterial hypertension with a lack of calcium in diet. **MATERIAL AND METHODS.** Experiments were performed in narcotized rats in order to compare the influence of a synthetic analogue of parathyroid hypertensive factor on pressor effects of angiotensin II and adrenaline. **RESULTS.** It was found that while potentiating and prolonging pressor effects of adrenaline, the parathyroid hypertensive factor blocks pressor effects of angiotensin II. The introduction of the parathyroid hypertensive factor against the background of effects of angiotensin II results in paradoxically decreased arterial pressure. **CONCLUSION.** The results obtained confirm the hypothesis that renin-angiotensin-aldosterone system plays not less substantial role in the formation of calcium-dependent forms of arterial hypertension than the sympatho-adrenal system.

**Key words:** angiotensin II, parathyroid hypertensive factor, adrenaline, arterial hypertension, calcium deficit.

### ВВЕДЕНИЕ

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важнейшую роль в регуляции артериального давления и в патогенезе артериальной гипертензии у человека и у некоторых линий экспериментальных животных [1, 2 и др.].

Общеизвестно, что ангиотензин, с одной стороны, является прямым вазоконстриктором, воздействуя на А II рецепторы гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки, а с другой стороны, стимулирует синтез надпочечниками альдостерона. Последний, в свою очередь, снижает экскрецию натрия почками, что ведет к ретенции натрия и воды в организме и, следовательно, увеличению объема циркулирующей плазмы. Эти эффекты ангиотензина являются причиной повышения артериального давления и формирования стойкой артериальной гипертензии [1, 3 и др.].

Известно также, что РААС играет чрезвычай-

но важную роль в патогенезе некоторых форм минералзависимой артериальной гипертензии, в частности, высокоренин-сольчувствительной гипертензии. В последнее время, наряду с хорошо изученными натрийзависимыми формами артериальной гипертензии, интерес исследователей стали привлекать значительно менее изученные кальцийзависимые ее формы [4, 5 и др.].

Так, показано, что при недостаточном поступлении кальция в организм человека или животного в циркуляции последних появляется паратиреоидный гипертензивный фактор, резко отличающийся от всех ранее известных кальцийрегулирующих гормонов и пептидов как по химической структуре, так и по физиологическим свойствам [6, 7].

В настоящее время доказано, что именно этот фактор играет ведущую роль в формировании стойкого повышения артериального давления при кальцийзависимых формах артериальной гипертензии, в частности у спонтанногипертензивных крыс ли-

нии SHR и DOCA- (дезоксикортикостеронацетат) сочувствительных крыс [8, 9].

Несмотря на то, что факт повышенной чувствительности крыс, принадлежащие к этим линиям, к некоторым эндогенным вазопрессорам, особенно к норадреналину и адреналину [10, 11 и др.] хорошо известен, роль ангиотензина II в развитии гипертензии у таких животных остается не изученной.

Одним из способов ответить на этот вопрос могло бы явиться сравнение модифицирующего влияния паратиреоидного гипертензивного фактора на прессорные эффекты ангиотензина II и катехоламинов на нормотензивных животных *in vivo*.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В опытах использовались крысы (самцы) линии Wistar-Kyoto массой 250-280 г, которые с момента перехода к дефинитивному питанию (4-6 недель) получали стандартную обогащенную кальцием диету. При измерении систолического артериального давления в хвостовой артерии у бодрствующих животных средняя величина его составляла  $123 \pm 2.6$  мм рт.ст. В острых экспериментах крысам, наркотизированным нембуталом (45 мг/кг внутривенно), вводились катетеры в бедренную артерию и вену. Через катетер в бедренной артерии непрерывно регистрировали артериальное давление. Синтетический аналог паратиреоидного гипертензивного фактора, синтезированный С.В.Куликовым в лаборатории аналитической биохимии Института особо чистых препаратов (Санкт-Петербург), вводили крысам внутривенно болюсно в дозе 40 мкг/кг массы тела в 0.5 мл физиологического раствора.

Чтобы оценить, каким образом этот фактор модифицирует прессорные эффекты ангиотензина II и катехоламинов, на 60-й минуте после его введения животным внутривенно вводили ангиотензин ( $n=9$ ) в дозе 120 нг/кг массы тела или внутривенно адреналин ( $n=14$ ) в дозе 0.8 мг/кг. В контрольных сериях вместо синтетического аналога паратиреоидного гипертензивного фактора использовали равный объем физиологического раствора, ангиотензин ( $n=8$ ) и адреналин ( $n=7$ ) в тех же дозах и в те же сроки. Статическая обработка результатов исследования проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой серии экспериментов ( $n=8$ ) введение паратиреоидного гипертензивного фактора, предшествующее введению ангиотензина II, вызывало выраженный (свыше 40%) подъем АД, достигав-

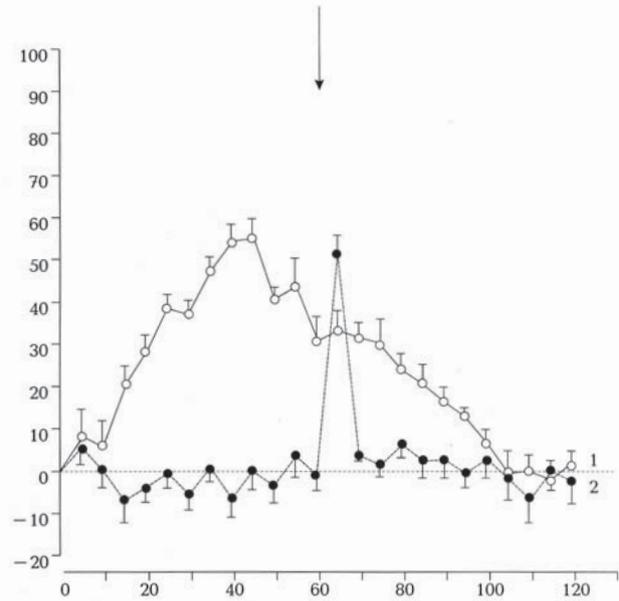


Рис. 1. Изменения среднего артериального давления у наркотизированных крыс при последовательном введении синтетического аналога паратиреоидного фактора и ангиотензина II – кривая 1, и физиологического раствора и ангиотензина II – кривая 2. По оси абсцисс – время после введения синтетического аналога и физиологического раствора в мин., по оси ординат – изменение среднего артериального давления, мм рт.ст. Стрелкой отмечен момент введения ангиотензина II.

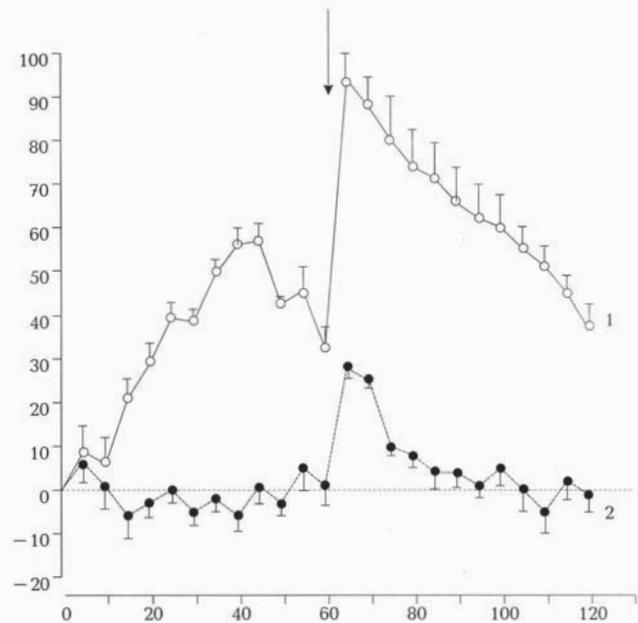


Рис. 2. Изменения среднего артериального давления у наркотизированных крыс при последовательном введении синтетического аналога паратиреоидного гипертензивного фактора и адреналина – кривая 1- и физиологического раствора и адреналина – кривая 2. Обозначения те же, что и на рис.1. Стрелкой отмечен момент введения адреналина.

ший максимума к 40-й минуте (кривая 1 на рис. 1). В то же время, внутривенное введение ангиотензина II на 60-й минуте эксперимента не вызвало сколько-нибудь заметных изменений АД (кривая 1 на рис. 1). В контрольной серии опытов (в которых вместо паратиреоидного гипертензивного факто-

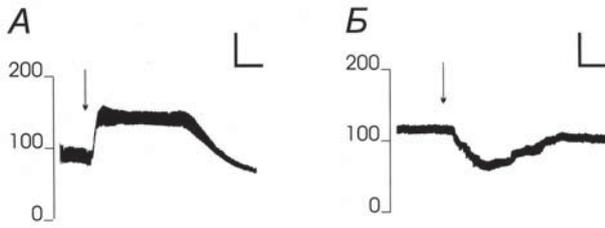


Рис. 3. Динамика артериального давления у наркотизированных крыс при введении им (момент введения обозначен стрелкой) синтетического аналога паратиреоидного гипертензивного фактора на фоне предшествующего введения адреналина (А) и ангиотензина II (Б). Калибровка АД – 50 мм рт.ст., масштаб времени – 30 с.

ра вводился физиологический раствор) введение ангиотензина II вызывало кратковременный (менее 10 мин), но выраженный подъем АД (до 40%) (кривая 2 на рис. 1).

Во второй серии экспериментов введение синтетического аналога паратиреоидного гипертензивного фактора вызывало выраженный подъем АД, по амплитудным и временным характеристикам сходный с зарегистрированным в первой серии (кривая 1 на рис. 2). На той же кривой видно, что введение животным на 60-й минуте действия паратиреоидного гипертензивного фактора адреналина, в отличие от ангиотензина, приводило к дополнительному стойкому повышению АД (в среднем на 65%), значительно более выраженному и продолжительному (до 60 минут), чем в тех случаях, когда адреналин вводился после физиологического раствора. В тех же случаях, когда вместо паратиреоидного гипертензивного фактора вводился физиологический раствор, инъекция адреналина вызывала значительно меньший подъем АД – на 20-25%, длительностью 10-15 минут (кривая 2, рис. 2).

Таким образом, из полученных данных следует, что предшествующее введение паратиреоидного гипертензивного фактора, не оказывая заметного влияния на прессорные эффекты ангиотензина, пролонгирует и потенцирует подъем АД, вызванный адреналином.

Реакция на повторное введение паратиреоидного гипертензивного фактора на фоне действия ангиотензина II носила парадоксальный характер. Вместо ожидаемого подъема мы регистрировали кратковременное снижение АД (до 35 %), после которого показатели возвращались к исходным значениям (рис. 3, А).

В то же время повторное введение паратиреоидного гипертензивного фактора после введения адреналина приводило к еще более выраженному (до 250%), но кратковременному (всего лишь 3 – 4 минуты) подъему АД (рис. 3, Б).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженное нами потенцирующее влияние синтетического аналога паратиреоидного гипертензивного фактора на прессорные эффекты адреналина вполне ожидаемо. Было обнаружено, что внутривенное введение плазмы крови крыс линии SHR резко усиливает прессорные реакции нормотензивных животных на катехоламины [12]. Кроме того, факт повышенной чувствительности резистивных артерий к катехоламинам у многих линий животных с экспериментальной гипертензией хорошо известен [10, 11 и др.].

Наши данные подтверждают предположение о том, что именно паратиреоидный гипертензивный фактор повышает у животных со спонтанной гипертензией чувствительность рецепторов сосудистой стенки к катехоламинам. В пользу этого свидетельствует и то, что предшествующее введение альфа-адреноблокатора фентоламина полностью предупреждает как подъем АД, вызванный введением паратиреоидного гипертензивного фактора, так и его потенцирующее влияние на прессорные эффекты катехоламинов [13]. Полученные данные позволяют предположить, что прессорные эффекты этого фактора, по крайней мере частично, реализуются через симпатoadреналовую систему.

Исходя из важной роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе артериальной гипертензии, мы предполагали, что аналогичное потенцирующее действие синтетический аналог паратиреоидного гипертензивного фактора будет проявлять и в отношении ангиотензина II. Однако в наших опытах предшествующее введение паратиреоидного гипертензивного фактора полностью блокировало развитие прессорного ответа на введение ангиотензина II. Сходные результаты получили, исследуя взаимодействие плазмы крови спонтанно гипертензивных крыс и аргинин-вазопрессина [12].

Более того, в наших исследованиях при повторном введении этот фактор на фоне действия ангиотензина вызывал кратковременное, но статистически достоверное снижение АД на 25-30% от исходного.

Таким образом, в наших опытах синтетический аналог паратиреоидного гипертензивного фактора не только не потенцировал прессорный эффект ангиотензина II, но полностью его блокировал. Более того, введение этого фактора на фоне действия ангиотензина II вызывало кратковременную гипотензивную реакцию.

Отсутствие потенцирующего влияния паратиреоидного гипертензивного фактора на прессорные эффекты ангиотензина частично объясняются дан-

ными, полученными R.Z. Lewanczuk и соавт. и L.M. Resnik и соавт. [14, 15], исследовавшими содержание паратиреоидного гипертензивного фактора в плазме больных с различными формами сольчувствительной гипертензии. Хорошо известно, что по патогенетической роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы артериальная гипертензия делится на 4 основных типа: высокорениновая сольчувствительная, высокорениновая сольрезистентная, низкорениновая сольчувствительная и низкорениновая сольрезистентная [16]. Оказалось, что наиболее высокий уровень паратиреоидного гипертензивного фактора обнаруживался в плазме крови больных именно низкорениновой сольчувствительной артериальной гипертензией, у которых ангиотензин II не играет определяющей роли в формировании стойкого подъема АД.

Кроме того, у DOCA - (дезоксикортикостеронацетат) - сольчувствительных гипертензивных крыс, для которых характерен низкий плазменный уровень ренина, в плазме крови также была обнаружена высокая активность паратиреоидного гипертензивного фактора [9].

В наших исследованиях мы не смогли обнаружить потенцирующего влияния паратиреоидного гипертензивного фактора на прессорные эффекты ангиотензина *in vivo*, что позволяет предположить существование некоторого антагонизма между этими двумя вазопрессорами. В то же время было зарегистрировано значительное усиление прессорных эффектов, вызванных адреналином.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наши данные подтверждают гипотезу о том, что в патогенезе кальций-зависимых форм артериальной гипертензии, ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет значительно менее заметную роль, чем симпатoadrenalовая система.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Doyle A, Beam AG ed. *Hypertension and the angiotensin system*. Raven Press, N-Y: 1984; 304
2. Bader M, Peters J, Baltatu O et al. Tissue renin-angiotensin systems: new insights from experimental animal models in hypertension research. *J Med Med* 2001;79(1):76-102
3. van Paassen P, de Zeeuw D, Navis G, de Jong PE. Does the renin-angiotensin system determine the renal and systemic hemodynamic response to sodium in patients with essential hypertension? *Hypertension* 1996; 27(1): 202-208
4. Schleifer R, Gairard A. Blood pressure effects of calcium intake in experimental models of hypertension. *Semin Nephrol* 1995; 15(6): 526-535
5. Hatton DC, McCarron D. Dietary calcium and blood pressure in experimental models of hypertension. *Hypertension* 1994; 23 (3): 513 – 530
6. Lewanczuk RZ, Chen A, Pang PKT. The effect of dietary calcium on blood pressure in spontaneously hypertensive rats may be mediated by a circulating hypertensive factor. *Am J Hypertens* 1990; 30(2): 349-353
7. Рывков ДБ, Ключева НЗ, Чурина СК, Есчанова ГТ. К механизмам развития артериальной гипертензии при дефиците кальция в диете. *Физиол журн Сеченова* 1993;79 (8):104-107
8. Bravo EL, Kageyama Y. Dietary calcium supplementation prevents the development of hypertension in deoxycorticosterone-salt-treated dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 [Suppl 2]: 27-30
9. Lewanczuk RZ, Pang PK. Parathyroid hypertensive factor is present in DOCA-salt but not two-kidney-one clip hypertensive subjects. *J Hypertens* 1991; 4(1):1-4
10. Brodde OE, Mishel MC. Adrenergic receptors and their signal transduction mechanism in hypertension. *J Hypertens* 1992;10 [Suppl 7]:133-145
11. Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992; 72 (1): 231- 300
12. Lewanczuk RZ, Pang PKT. In vivo potentiation of vasopressors by spontaneously hypertensive rat plasma: correlation with blood pressure and calcium uptake. *Clin Exp Hypertension theory and practice* 1990; 11(8): 1471-1485
13. Ключева НЗ, Рывков ДБ, Куликов СВ, Чурина СК. Особенности прессорного ответа на адреналин при артериальной гипертензии, вызванной дефицитом эндогенного кальция. *Бюлл эксперим биол мед* 1997; 124(8):148-150
14. Lewanczuk RZ, Benishin CG, Shan J, Pang PKT. Clinical aspects of parathyroid hypertensive factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 [Suppl.2]: S23-S26
15. Resnick LM, Lewanczuk RZ, Laragh JH, Pang PKT. Parathyroid hypertensive factor-like activity in human essential hypertension: relationship to plasma renin activity and dietary salt sensitivity. *J Hypert* 1993; 11(11):1235-1241
16. Laragh JH. Conceptual diagnostic and therapeutic dimensions of renin-system profiling of hypertensive disorders and of congestive heart failure: four new research frontiers. In Doyle AE, Beam AG ed. *Hypertension and the angiotensin system* 1983; 47-70

Поступила в редакцию 17.08.2003 г.