

- nes and adenochochrome // Proc. Nat. Acad. Sci. USSA.—1965.—53, N 3.—P. 633—639.
38. *Calvin M.* Chemical evolution. Oxford: Clarendon press, 1969.—246 p.
 39. *Cox T.* Stress.—London: Macmillan press, 1978.—213 p.
 40. *Euler U. S. von.* Adrenergic neurohormones // Compar. Endocrinol. New York; London: Acad. press, 1963, Vol. 2.—P. 209—238.
 41. *Freeman B. A.* Biological sites and mechanisms of free radical production // Free radicals in molecular biology, aging and disease.—New York, 1984.—P. 43—52.
 42. *Franzen F., Gross H., Thielecke G.* Biogenic amines in the urine and blood of rats after sublethal total body irradiation // Strahlentherapie.—1963.—120, S. 598—610.
 43. *Fridovich J.* Superoxide dismutase // Annu. Rev. Biochem.—1975.—44.—P. 147—159.
 44. *Goodall Mc. C., Long M.* Effect of whole body X—irradiation on the adrenal medulla and the hormones adrenaline and noradrenaline // Amer. J. Physiol.—1959.—197, N 6.—P. 1265—1270.
 45. *Hassan H. M.* Superoxide dismutase: an antioxidant defense enzyme // Free radicals in molecular biology, aging and disease.—New York.—1984.—P. 77—86.
 46. *Hryciay E. C., O'Brien P. J.* Cytochrome P-450 as a microsomal peroxidase in steroid peroxide reduction // Arch. Biochem. Biophys.—1972.—153, N 2.—P. 480—494.
 47. *Landi L., Cabrini L., Sechi A. M. et al.* Antioxidative effect of ubiquinone on mitochondrial membranes // Biochem. J.—1984.—222.—P. 463—466.
 48. *Lasarus R. S., Baker R. M.* Motivation and personality in psychological stress // Psychol. Newslett.—1957.—N 8.—P. 162.
 49. *Mead J. F.* Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins // Free radicals in molecular biology, aging and disease.—New York, 1984.—P. 53—66.
 50. *Moncada S., Vane R.* Pharmacology and endogenous roles of prostaglandins endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin // Pharmacol. Revs.—1979.—30, N 3.—P. 293—331.
 51. *Nover L., Hellmund D., Neumann D. et al.* The heat shock response of eucaryotic cells // Biol. Zbl.—1984.—52, P. 357—435.
 52. *Pryor W. A.* Free radicals in autoxidation and in agins // Free radicals in molecular biology, aging and disease.—New York, 1984.—P. 13—42.
 53. *Slater T. F., Cheeseman K. H., Proudfoot K.* Free radicals, lipid peroxidation, and cancer // Ibid.—P. 293—306.
 54. *Tappel A. L.* Biological antioxidant protection against lipid peroxidation damage // Amer. J. Clin. Nutr.—1970.—23, N 8.—P. 1137—1139.
 55. *Torrielli M. V., Dianzani M. U.* Free radicals in inflammatory disease // Free radicals in molecular biology, aging and disease.—New York. 1984.—P. 355—379.

Киев. рентгенорадиол. и онкол. ин-т
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил в редакцию 15.07.88.

УДК 612.12—008.331.1:612.73

С. А. Берштейн, М. И. Гуревич

Клеточные механизмы развития первичной артериальной гипертензии

Согласно современным представлениям, существует два варианта патогенеза первичной артериальной гипертензии — нейрогенный и нефрогенный. Относительно того, какой из этих вариантов преобладает, существуют разные точки зрения. Одни исследователи отдают предпочтение нейрогенному происхождению первичной гипертензии [24, 42 и др.], а другие — являются сторонниками ведущей роли в ее патогенезе нарушений функции почек [19, 31, 76 и др.]. Возможно, это связано с тем, что приоритетный механизм может быть выявлен только на ранних стадиях первичной гипертензии, да к тому же с помощью мало надежного критерия — направленности изменений частоты сердечных сокращений. Считают, что тахикардия чаще сопутствует нейрогенному варианту патогенеза первичной гипертензии, а брадикардия — нефрогенному [12, 33, 74].

Еще в конце 50-х годов Гуревичем [2] показано, что в патогенез рефлексогенной (нейрогенной) артериальной гипертензии включается нефрогенный гуморальный механизм, тогда как при экспери-

ментальной почечной гипертензии очень скоро обнаруживается повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. В настоящее время точку зрения об участии обоих механизмов в развитии артериальной гипертензии разделяют большинство исследователей. По-видимому, это единственно верный взгляд на патогенез первичной артериальной гипертензии. Сейчас твердо установлено, что даже если приоритет принадлежит нейрогенному механизму, то генетически детерминируемая гиперреактивность не ограничивается центральной и (или) периферической нервной системой, а распространяется и на структуры, обуславливающие фильтрационно-абсорбционную функцию почек. Это проявляется в сопутствующем торможении натрийуреза, секреции минералокортикоидов и других процессов, провоцируемых солевой нагрузкой.

Не менее очевидно, что общим в генезе первичной артериальной гипертензии могут быть сдвиги функционального состояния клеток гладких мышц сосудов. Дело в том, что на стадии устойчивого повышения артериального давления в «структуре» изменений гемодинамики при первичной гипертензии преобладает генерализованное повышение сопротивления сосудов. Сердечный выброс обычно лишь несколько повышен или близок к нормальному. Известно, что сопротивление сосудов току крови определяется главным образом функциональным состоянием гладких мышц их стенок, изменения которого обуславливаются сдвигами сократимости гладкомышечных клеток и текущей интенсивностью их нейрогенной и гормональной стимуляции. Поскольку периферическое сопротивление сосудов повышено при первичной артериальной гипертензии, следует полагать, что функциональное состояние клеток гладких мышц сосудов должно быть изменено. Приведенный силлогизм служит предпосылкой для экспериментального поиска особенностей свойств клеток гладких мышц сосудов при первичной артериальной гипертензии.

Современные представления о механизмах сокращения и расслабления гладкомышечных клеток сосудов. В гладкомышечных клетках (ГМК) взаимодействие поперечных мостиков миозина и молекул актина, т. е. генерирование силы, определяется уровнем фосфорилирования легкой цепи миозина, а само фосфорилирование осуществляет киназа легкой цепи, активируемая комплексом Ca^{2+} с кальмодулином. Последний является кальцийрецептивным белком, исходно не обладающим ферментативной активностью. После того, как в молекуле кальмодулина заполняется более половины из четырех мест связывания с Ca^{2+} (константа диссоциации — 10^{-8} — 10^{-9} моль/л), такая молекула подвергается конформационной перестройке, и кальмодулин приобретает способность активировать взаимодействующие с ним белки.

Источником для повышения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме ГМК служат внеклеточные и депонированные внутриклеточно ионы. Существенную долю поступающих извне ионов составляют Ca^{2+} , связанные с гликокаликсом [26]. Наиболее значимыми внутриклеточными источниками Ca^{2+} служат внутренняя поверхность плазматической мембраны и саркоплазматический ретикулум. В матриксе митохондрий доля ионизированного кальция в тотальном содержании кальция невелика и служит главным образом для поддержания базального уровня Ca^{2+} в цитоплазме. При высокой концентрации Ca^{2+} в цитоплазме мембрана митохондрий обеспечивает их «закачку» в матрикс. Вместимость внутриклеточных структур, депонирующих Ca^{2+} , может существенно различаться.

В неактивированной ГМК содержание Ca^{2+} в цитоплазме составляет всего около 0,1 мкмоль/л [54], а вне клетки — более 1 000 мкмоль/л, т. е. в 10 тыс. раз выше. Столь значительный градиент концентраций обуславливается тем, что плазматическая мембрана неактивированной ГМК относительно непроницаема для Ca^{2+} : их приток не превышает 4 мкмоль·мин⁻¹·кг⁻¹ клеточной воды [17]. При возбужде-

нии ГМК транзитивно или стойко открываются так называемые кальциевые каналы в плазматической мембране. В таких условиях высокий трансмембранный градиент концентраций Ca^{2+} способствует их пассивному поступлению в цитоплазму клетки. Существует два принципиально различающихся типа кальциевых каналов в сарколемме ГМК — рецепторуправляемые, открывающиеся при связывании агониста с рецептором, и потенциалуправляемые, открывающиеся при деполаризации мембраны. Возможно также поступление Ca^{2+} в цитоплазму ГМК по натриевым каналам сарколеммы. По поводу кинетики кальциевых каналов плазматической мембраны ГМК существуют разные точки зрения. Сторонники одной утверждают, что каналы остаются открытыми на протяжении устойчивой клеточной реакции [17]. Поскольку при возбуждении повышение содержания Ca^{2+} в цитоплазме ГМК артерий состоит из двух фаз: первой — быстро развивающейся, но кратковременной, и второй — более медленной, но устойчивой, то согласно другой точке зрения, только первую из перечисленных фаз обуславливает вход внеклеточных Ca^{2+} [50]. Приводятся также данные, что при развитии и поддержании констрикторных реакций на ангиотензин II, норадреналин и другие вазоактивные вещества, содержание Ca^{2+} в цитоплазме клеток гладких мышц сосудов вначале возрастает от 0,1—0,3 мкмоль/л до значений порядка 0,6—1,5 мкмоль/л. Спустя короткое время (5—8 мин), содержание Ca^{2+} в миоплазме вновь снижается до 0,5 мкмоль/л и ниже, т. е. до значений, не отличающихся от исходных. Тем не менее на амплитуде тонического сокращения это практически не сказывается [54].

Почему же сокращение ГМК сосудов продолжает поддерживаться, несмотря на то, что содержание Ca^{2+} в миоплазме вновь снижается до исходного? Для ответа на этот вопрос следует прежде всего рассмотреть механизм передачи информации с возбужденной плазматической мембраны во внутриклеточную среду. Как и в поперечнополосатых мышечных клетках такая информация может передаваться электрически. Предполагают, что этому способствует наличие в ГМК сосудов цепочек эндоплазматических везикул, контактирующих с цитоплазматической поверхностью плазматической мембраны, с одной стороны, и с мембраной субклеточных структур, депонирующих Ca^{2+} , с другой. Информация может передаваться и с помощью малых молекул или ионов, выполняющих роль вторичных посредников, в отличие от первичных, способствующих передаче внешнего сигнала на плазматическую мембрану. Таких вторичных посредников пока известно два — цАМФ и Ca^{2+} .

При взаимодействии агонистов и рецепторов плазматической мембраны, сопряженных с аденилатциклазой (например, β -адренорецепторы), активность последней возрастает и в связи с этим повышается внутриклеточное содержание цАМФ. Это должно было бы способствовать притоку в цитоплазму ГМК Ca^{2+} по потенциалуправляемым каналам плазматической мембраны, поскольку необходимое для их открытия фосфорилирование белка канала осуществляют цАМФ-зависимые протеинкиназы. Тем не менее повышение внутриклеточного содержания цАМФ как правило сопровождается расслаблением ГМК сосудов [15]. Каковы возможные механизмы такого эффекта цАМФ? Это, во-первых, отрицательная модуляция чувствительности киназы легкой цепи миозина к Ca^{2+} в комплексе с кальмодулином. Так, если киназа легкой цепи фосфорилирована, то ее чувствительность к Ca^{2+} снижается примерно в 10 раз [8]. Фосфорилируют ее цАМФ-зависимые протеинкиназы. Во-вторых, это стимулирование «закачки» Ca^{2+} во внутриклеточные запасы, достигаемое цАМФ-зависимым повышением активности кальцийтранспортирующей, магнийзависимой АТФазы субклеточных мембран [65]. В-третьих, это увеличение выходящего тока Ca^{2+} либо вследствие прямого активирования кальцийтранспортирующей АТФазы плазматической мембраны, либо в результате усиления натрий-кальциевого обмена, опосредуемого повышением активности Na^{+} ,

K⁺-АТФазы [64]. Перечисленные АТФазы активируются фосфорилированием цАМФ-зависимыми протеинкиназами [65].

Следует, однако, отметить, что роль фосфорилирования легкой цепи миозина в поддержании устойчивого тонического сокращения ГМК невелика [10], в связи с чем в таких условиях механизм их расслабления, опосредуемый отрицательной модуляцией чувствительности киназы легкой цепи, мало эффективен. Значение цАМФ-зависимого механизма усиления активности кальцийтранспортирующей АТФазы мембраны саркоплазматического ретикулума в расслаблении ГМК несомненно, но в ГМК резистивных сосудов вместимость этого депо Ca²⁺ невелика. Роль же повышения активности кальциевого насоса плазматической мембраны ГМК весьма существенна, но трудно поддается исследованию [65]. В связи с этим складывается ситуация, когда не может быть дан утвердительный ответ на вопрос, обуславливается ли релаксирующий ГМК сосудов эффект повышения содержания в них цАМФ только влиянием последней на содержание Ca²⁺ в миоплазме. Вполне возможно, что цАМФ способен влиять и на иные процессы системы другого вторичного посредника — Ca²⁺, поскольку обе системы посредников — цАМФ и Ca²⁺ — функционируют как правило согласованно.

При стимуляции рецепторов, сопряженных с фосфолипазой С (например, α -адренорецепторов), последняя активируется и расщепляет фосфатидил-инозитол-бисфосфат плазматической мембраны на инозитол-трисфосфат и диацилглицерол. Инозитол-трисфосфат диффундирует в миоплазму и приводит к освобождению Ca²⁺, депонированных в ретикулуме и других субклеточных структурах [71]. Диацилглицерол выполняет две функции: во-первых, он служит положительным модулятором чувствительности к Ca²⁺ фосфолипидзависимой протеинкиназы С [58], во-вторых, — является источником арахидоновой кислоты, представляющей собой субстрат для синтеза таких мощных биологически активных веществ, как лейкотриены, простагландины, простациклин и тромбоксаны [68]. Полагают также, что гидролиз фосфатидил-инозитол-бисфосфата способствует увеличению проницаемости плазматической мембраны для Ca²⁺ либо за счет происходящих при этом изменений структуры мембраны, либо вследствие влияния, оказываемого продуктами метаболизма арахидоновой кислоты. Таким образом, гидролиз фосфатидил-инозитол-бисфосфата по сути служит возможным механизмом открытия рецепторуправляемых кальциевых каналов [65].

В свете изложенного можно предположить, что эффект цАМФ опосредуется влиянием не только на содержание Ca²⁺ в миоплазме, но и на процессы, происходящие в системе кальциевого посредника, обуславливаемые участием С-киназы. Это может проявляться в изменениях свойств самой киназы С, активности фосфопротеинфосфатазы, дефосфорилирующей субстраты, которые фосфорилируются киназой С, или свойств фосфопротеиновых продуктов фосфорилирования киназы С [66].

Таким образом, одним из механизмов сопряжения возбуждения с сокращением в клетках гладких мышц сосудов служит активирование Ca²⁺ кальмодулинзависимой киназы легкой цепи миозина. Наступающее вследствие этого фосфорилирование легкой цепи миозина ответственно за сократительную реакцию [8]. Однако, как отмечалось, при действии вазоконстрикторных веществ повышение содержания Ca²⁺ в миоплазме ГМК кратковременно, а уровень фосфорилирования легкой цепи миозина при поддержании тонической фазы сокращения почти не отличается от исходного [29]. Следовательно, в констрикторную реакцию вовлекается еще какой-то иной механизм поддержания тонического сокращения. Можно с достаточной определенностью утверждать, что при активации системы кальциевого посредника в клетке, находящейся в состоянии стойкого тонического сокращения, одновременно развивается два процесса: кратковременное увеличение содержания Ca²⁺ в миоплазме и продолжительное повышение внутриклеточной кон-

центрации диацилглицерола. Поскольку диацилглицерол необходим для активирования ионами кальция киназы С, считают, что описанный механизм реализуется с участием последней [65]. Именно киназа С, функционирующая как модулятор чувствительности, способствует длительному поддержанию тонического напряжения ГМК сосудов при относительно низком содержании Ca^{2+} в миоплазме этих клеток.

Особенности сократительных свойств клеток сосудистых гладких мышц при первичной артериальной гипертензии. Результаты многочисленных исследований, выполненных на экспериментальных животных, препаратах изолированных сегментов сосудов и во время развития артериальной гипертензии у человека, позволяют полагать, что при первичной артериальной гипертензии ГМК сосудов присущи особенности сократительных свойств, хотя данные по этому поводу довольно противоречивы. Анализ этих данных позволяет связать причины отмечаемой вариабельности с различиями этиологии гипертензии, продолжительности и уровня повышения артериального давления, видовой принадлежности объекта исследований, возраста и пола исследуемых, методов оценки свойств клеток гладких мышц сосудов, используемых раздражителей, регионарной принадлежности исследуемых сосудов.

В чем же эти различия проявляются? При первичной артериальной гипертензии существенно более высока выраженность исходной тонической и (или) фазной сократительной активности ГМК сосудов [14]. Этот факт установлен на перфузируемом сосудистом ложе *in vivo* и на препаратах изолированных сегментов сосудов. Показано, что исходный тонус микрососудов скелетных мышц крыс со спонтанной (наследственно обусловленной) гипертензией на 30—40 % выше [16]. Аналогичные данные получены при сопоставлении диаметра мелких артериол в исходном состоянии и после их максимальной дилатации [38, 86]. Тонус гладких мышц изолированных сегментов магистральных артерий также более высок у крыс со спонтанной артериальной гипертензией [72].

Усиленная сократительная (в особенности фазная) активность ГМК сосудов при артериальной гипертензии сочетается с ее высокой чувствительностью к внеклеточной концентрации Ca^{2+} . Так, при инкубации в буферных растворах, лишенных CaCl_2 , до 60 % препаратов базиллярной артерии крыс со спонтанной гипертензией резко снижают свой тонус [85]. Когда же содержание CaCl_2 в инкубационной среде восстанавливается, тонус гладких мышц сосудов вновь превышает таковой, присущий стенке сосудов нормотензивных животных. Вместе с тем повышение концентрации внеклеточных Ca^{2+} не приводит к изменению тонуса гладких мышц сосудов контрольных животных [25].

У людей и животных с первичной артериальной гипертензией выявлено также отчетливое повышение реактивности гладких мышц сосудов. Вначале было обнаружено, что при первичной гипертензии усилены реакции резистивных сосудов пальцев рук на норадреналин [51] и еще более значительно — на адреналин [23]. Вскоре на гладких мышцах сосудов предплечья было показано, что их чувствительность к ангиотензину II и серотонину при первичной гипертензии также повышена [22]. Гиперчувствительность гладких мышц сосудов крыс со спонтанной гипертензией к электрической стимуляции расценивалась как следствие усиленной реактивности к норадреналину, секретируемому в синаптическую щель в ответ на периодические толчки постоянного тока [78]. Важно, что повышение реактивности гладких мышц сосудов на вазоактивные вещества выявлялось у молодых людей из семей с диагностировавшейся первичной артериальной гипертензией, хотя у них самих артериальное давление не было повышено [69].

Результаты исследований при первичной артериальной гипертензии у людей и на крысах со спонтанной гипертензией, выполненных в последние годы [1, 14, 79, 86 и др.], подтверждают данные об усилении констрикторных реакций ГМК сосудов и об ослаблении их дилата-

торных реакций. Такие изменения выраженности сосудистых реакций часто предшествуют развитию стойкой гипертензии.

Перечень работ, в которых приведены результаты исследований, склоняющих к представлению о повышении реактивности ГМК сосудов при эссенциальной гипертензии, довольно обширен. Наряду с этим приведены данные, свидетельствующие о том, что отчетливые изменения реактивности гладких мышц сосудов при первичной артериальной гипертензии не выявляются [9, 34, 37, 75 и др.]. Есть даже указания на снижение реактивности гладких мышц сосудов при артериальной гипертензии [70 и др.]. Примерно в такой же мере вариабельны данные об изменениях чувствительности ГМК сосудов к вазодилаторам у людей, страдающих артериальной гипертензией.

С чем могут быть связаны столь противоречивые данные? Причина, возможно, во-первых, в том, что сопоставляются результаты экспериментальных и клинических исследований при разных формах артериальной гипертензии и на сосудах различной регионарной принадлежности. Ведь известно, что ГМК микрососудов брыжейки крыс со спонтанной гипертензией гиперчувствительны к норадреналину [56], тогда как ГМК сосудов того же калибра в *m. cremaster* у таких же животных по чувствительности к норадреналину не отличаются от интактных животных [83]. Еще одной причиной может быть использование не всегда достаточно адекватного контроля. Полагают, что часто используемые в качестве контроля нормотензивные крысы линии Вистар служат этому примером [80]. Для выявления функциональных особенностей ГМК сосудов при первичной артериальной гипертензии в качестве контроля для крыс со спонтанной гипертензией рекомендуют использовать нормотензивных крыс линии Вистар — Киото [46], поскольку последние обладают тем же набором генов, что и крысы со спонтанной гипертензией, но в несколько иной комбинации. Наконец, необходимо учитывать наличие ряда компенсаторных механизмов, способных маскировать повышенную реактивность клеток гладких мышц сосудов при первичной артериальной гипертензии. Одним из таких механизмов может служить увеличение обратного захвата норадреналина нервными терминалями. На прекапиллярных сосудах сопротивления спонтанно гипертензивных крыс показано, что присущая ГМК гиперчувствительность к норадреналину выявляется только при условии блокады обратного захвата норадреналина [55]. На основе данных о способности эндотелиальных клеток сосудов секретировать релаксирующий пептид можно предположить, что с этим связан еще один возможный механизм компенсации. Экспериментальным обоснованием такого предположения служат данные о том, что удаление эндотелия сосудов потенцирует констрикторную реакцию на норадреналин у крыс со спонтанной гипертензией и не оказывает заметного влияния на выраженность таких же реакций у нормотензивных крыс линии Вистар — Киото [41]. Есть также экспериментальные обоснования возможности маскирования гиперреактивности ГМК сосудов при артериальной гипертензии активированием синтеза простагландинов и прежде всего простациклина PGI_2 в сосудистой стенке [53] и (или) усилением секреции в предсердиях натрийуретического пептида, оказывающего влияние на трансмембранный транспорт Na^+ , K^+ и Cl^- в ГМК сосудов [59]. Такой же эффект может быть следствием и особенностей рецепторактивирующих механизмов, выявляемых при первичной артериальной гипертензии [14].

Перечисленные механизмы вполне способны усиливать выраженность при артериальной гипертензии реакций ГМК сосудов при действии вазодилаторов. Недавно выявленный местный эффект секреции эндотелиальными клетками ренина с последующим локальным синтезом ангиотензина II в сосудистой стенке [49] может, в свою очередь, служить механизмом, ослабляющим вазодилаторные реакции, происходящие у животных с первичной артериальной гипертензией.

Таким образом, можно констатировать, что особенности функциональных свойств гладких мышц сосудов при первичной артериальной гипертензии проявляются в исходно более интенсивной тонической и фазной сократительной активности ГМК, повышении реактивности последних к вазоконстрикторам и уменьшении чувствительности к вазодилататорам. В связи с этим возникает необходимость ответить на вопрос: чем обуславливаются изменения функциональных свойств ГМК сосудов гладких мышц при первичной артериальной гипертензии?

Клеточные механизмы функциональных особенностей сосудистых гладких мышц при первичной артериальной гипертензии. Учитывая важнейшую роль Ca^{2+} в сопряжении возбуждения с сокращением, естественным представляется интерес исследователей к регуляции содержания Ca^{2+} в цитоплазме ГМК сосудов при первичной артериальной гипертензии [6, 79, 81 и др.]. Отмечено, что при первичной артериальной гипертензии усиливается зависимость сократительных реакций ГМК сосудов от концентрации внеклеточных ионов Са [85]. Причем тесная зависимость от внеклеточных ионов Са наблюдалась у крыс со спонтанной гипертензией в возрасте до 4 нед, т. е. до того, как у них устойчиво повышалось артериальное давление; сохранялась после того, как спонтанно гипертензивных крыс подвергали антигипертензивной терапии или химической десимпатизации; не наблюдалась у крыс со вторичной (в частности, с почечной формой) артериальной гипертензией [14, 57, 79 и др.]. Эти данные позволили заключить, что при первичной артериальной гипертензии содержание Ca^{2+} в миоплазме ГМК сосудов повышается преимущественно за счет усиленного поступления внеклеточных ионов Са и это, очевидно, представляет собой присущую клеткам гладких мышц сосудов генетически обусловленную особенность, которая может служить предпосылкой для развития первичной артериальной гипертензии.

Тот факт, что блокада кальциевых каналов плазматической мембраны [47] или удаление Ca^{2+} из инкубационной среды [73] оказывают более значительное релаксирующее влияние на ГМК артерий крыс со спонтанной гипертензией по сравнению с контролем, подтверждает точку зрения о ведущей роли входящего тока Ca^{2+} в развитии вазоконстрикции при первичной артериальной гипертензии.

Есть также данные, что у более молодых крыс со спонтанной гипертензией повышению кальциевой проницаемости сарколеммы ГМК сосудов способствует активирование рецепторуправляемых каналов плазматической мембраны, тогда как у зрелых и старых — наблюдается также активирование потенциалуправляемых кальциевых каналов [48]. По-видимому, определенные изменения плазматической мембраны, приводящие к увеличению кальциевой проницаемости, являются первичными и служат причиной повышения тонуса сосудов. В дальнейшем присоединяются изменения ионной проницаемости, развивающиеся в результате растяжения повышенным артериальным давлением и связанной с этим деполяризацией мембраны ГМК сосудов.

Известно, вместе с тем, что содержание Ca^{2+} в цитоплазме ГМК сосудов детерминируется соотношениями динамики двух процессов: а) входа Ca^{2+} в цитоплазму извне и из внутриклеточных депо; б) активной экструзии Ca^{2+} из клетки или его внутриклеточного депонирования. В этой связи заслуживают внимания результаты исследований функции электрогенного кальциевого насоса при первичной артериальной гипертензии. На препаратах мезентериальных артерий различного калибра крыс со спонтанной и ДОКА-солевой гипертензией, а также на микросомах аорты и фракциях плазматической мембраны ГМК артерий крыс со спонтанной гипертензией показано, что при первичной артериальной гипертензии в ГМК сосудов снижается интенсивность зависящего от АТФ и Mg^{2+} транспорта Ca^{2+} [44, 52, 80, 82 и др.]. Недавно снижение активности электрогенного кальциевого насоса при первичной артериальной гипертензии было подтверждено в

исследованиях на замкнутых везикулах плазматической мембраны, выделенных из ГМК аорты крыс со спонтанной гипертензией [43].

Есть также основание полагать, что развитию первичной гипертензии способствует ослабление внутриклеточного связывания Ca^{2+} в гладких мышцах сосудов [5]. Предпосылки для такой точки зрения получены в экспериментах на фракциях мембран субклеточных структур из ГМК сосудов крыс со спонтанной гипертензией [11, 80 и др.]. Существование описанного механизма может иметь по меньшей мере два следствия. Во-первых, он способен содействовать повышению содержания Ca^{2+} в цитоплазме ГМК сосудов. Правда, в этом плане механизмы изменений кальциевой проницаемости и активной экструзии Ca^{2+} в сарколемме заметно более эффективны. Во-вторых, известно, что связывание плазматической мембраной Ca^{2+} оказывает на нее стабилизирующее влияние [81, 85]. Следовательно, при ослаблении связывания Ca^{2+} плазматической мембраной должна повышаться лабильность последней, в результате чего ГМК будут более возбудимыми и более реактивными. Действительно, при существенном увеличении внеклеточной концентрации Ca^{2+} реакции гладких мышц сосудов на вазоконстрикторы оказываются значительно менее выраженными [36], а предварительно подвергнутые констрикторному влиянию ГМК сосудов даже расслабляются [35]. Однако повышение внеклеточной концентрации Ca^{2+} , приводящее к вазодилатации, для ГМК сосудов крыс со спонтанной гипертензией намного больше, чем в контроле. Сниженная способность плазматической мембраны ГМК сосудов связывать Ca^{2+} при первичной гипертензии подтверждена в экспериментах на изолированных фракциях плазматической мембраны без АТФ в инкубационном растворе [20, 82].

Не исключено, что присущий ГМК сосудов крыс со спонтанной гипертензией дестабилизирующий плазматическую мембрану эффект ослабленного связывания ею ионов Са может служить причиной повышения проницаемости сарколеммы и для одновалентных ионов [7]. Существуют экспериментальные данные, указывающие на то, что при первичной артериальной гипертензии плазматическая мембрана ГМК сосудов характеризуется повышенной проницаемостью для Na^+ , K^+ и Cl^- [27, 40 и др.]. Это наблюдается у крыс со спонтанной гипертензией еще до того, как у них устойчиво повышается артериальное давление [28].

Существуют также доказательства снижения активности электрогенного Na^+ -, K^+ -насоса плазматической мембраны клеток гладких мышц сосудов крыс со спонтанной гипертензией [32]. Полагают, что причина этого явления — циркуляция в крови спонтанно гипертензивных крыс оубаиноподобного гормона [46]. Важно, что признаки снижения активности энергозависимого транспорта одновалентных ионов обнаруживались до того, как артериальное давление у крыс со спонтанной гипертензией устойчиво повышалось [39].

Повышение проницаемости плазматической мембраны для одновалентных ионов и (или) снижение активности электрогенного Na^+ -, K^+ -насоса могут служить причиной деполяризации ГМК сосудов, усиления входящего тока Ca^{2+} и повышения их реактивности при первичной артериальной гипертензии. Возникающее в этих условиях уменьшение натриевого градиента на плазматической мембране, согласно представлению о натрий-кальциевом ионообменном механизме, должно к тому же способствовать задержке Ca^{2+} в миоплазме [13]. Некоторые авторы, правда, предостерегают от возможного преувеличения роли натрий-кальциевого обмена в поддержании высокого содержания Ca^{2+} в цитоплазме [4].

Возможен еще один механизм повышения реактивности ГМК сосудов, обусловливаемый повышением чувствительности сократительных белков этих клеток к Ca^{2+} . Он способен обеспечить повышенную реактивность без существенного увеличения содержания Ca^{2+} в миоплазме. Этот механизм может быть опосредован активированием киназы С,

функционирующей как модулятор чувствительности белков к Ca^{2+} . Во всяком случае изменение чувствительности сократительных белков к Ca^{2+} установлено нами при снижении уровня оксигенации гладких мышц сосудов.

Представленные данные убеждают в том, что особенности функциональных свойств ГМК сосудов при первичной артериальной гипертензии обуславливаются главным образом сдвигами трансмембранного обмена ионов [3, 5]. Повышение артериального давления может быть расценено как следствие проявления особенностей сократительных свойств ГМК, а в стадии устойчивой гипертензии может рассматриваться как фактор, поддерживающий сдвиги их функциональных характеристик.

Для становления представлений о механизмах формирования первичной артериальной гипертензии важно ответить еще на один вопрос: присущи ли только ГМК сосудов особенности трансмембранного обмена ионов, обнаруживаемые при первичной гипертензии? Данные, которыми мы в настоящее время располагаем, склоняют к отрицательному ответу на этот вопрос. Так, исследования, выполненные на препаратах дна желудка, кишечника и *vas deferens*, свидетельствуют о том, что несосудистые гладкие мышцы крыс со спонтанной гипертензией характеризуются более высоким исходным тонусом и повышенной чувствительностью к веществам констрикторного действия; что различия их сократительных свойств обуславливаются изменениями механизмов, регулирующих трансмембранный и внутриклеточный обмен Ca^{2+} ; и что, по-видимому, существует механизм наследственного детерминирования описанных особенностей, так как они наблюдаются у крыс с наследственно обусловленной гипертензией [18, 30, 43, 45, 67 и др.].

Данные о различиях трансмембранного обмена ионов при первичной артериальной гипертензии, аналогичные полученным на ГМК сосудов, представлены и в исследованиях на эритроцитах [21, 61, 62], адипоцитах [60], миокардиоцитах, печеночных и мозговых клетках [21, 63]. Как и при исследованиях на клетках гладких мышц сосудов, функциональные особенности и различия трансмембранного обмена ионов у этих клеток выявлены на крысах со спонтанной артериальной гипертензией еще до устойчивого повышения артериального давления, т. е. они по своей природе генетически обусловлены.

Рассмотренные нами данные свидетельствуют в пользу представления о том, что при первичной артериальной гипертензии функциональные особенности, присущие ГМК сосудов, обуславливаются различиями трансмембранного обмена ионов. Эти различия или механизмы их развития могут быть генетически детерминированными и в связи с этим функциональные особенности ГМК сосудов — это одна из причин повышения артериального давления. Проявления наследственного предрасположения сами по себе как правило не приводят к развитию артериальной гипертензии. Они создают некоторую функциональную лабильность клеточных элементов различных тканей организма, варьирующую по принадлежности, распределению и выраженности. Определяемый этим уровень реактивности ГМК сосудов и других тканей изменяет чувствительность к влияниям, оказываемым на организм при взаимодействии с окружающей средой, которые могут провоцировать развитие первичной артериальной гипертензии — одного из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

CELL MECHANISMS OF PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT

S. A. Bershtein, M. I. Gurevich

Modern views on the contraction and dilatation mechanisms of vessel smooth muscle cells are discussed. The data on main role of the cation-transport cell system function peculiarities in the primary arterial hypertension genesis, a relation cell hyperreactivity

to those peculiarities and its genetical origin, are reported. It is supposed that the hereditary predisposition forms certain functional lability of cellular elements in different organism tissues, and, in consequence of that, the environmental influences can provoke the development of primary arterial hypertension.

A. A. Bogomoltz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базилук О. В., Фролькис И. В. Реактивность сосудистых гладких мышц при артериальной гипертензии // Реактивность и резистентность: фундаментальные и прикладные вопросы. Тез. докл. Всесоюз. конф.— Киев, 1987.— С. 33—34.
2. Гуревич М. И. Исследования патогенеза артериальной гипертонии.— Киев: Изд-во АН УССР, 1960.— 116 с.
3. Емисев А. О. Значение нарушений трансмембранного ионного транспорта в патогенезе гипертонической болезни // Кардиология.— 1987.— 27, № 8.— с. 107—112.
4. Орлов С. Н., Постнов Ю. В. К вопросу о роли натрий-кальциевого трансмембранного обмена в гладкомышечных клетках артерий в патогенезе хронической артериальной гипертензии (замечания о концепции Blaustein) // Там же.— 1979.— 19, № 3.— с. 98—100.
5. Постнов Ю. В., Орлов С. Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран.— М.: Медицина, 1987.— 312 с.
6. Розенберг Р. С., Пинелис В. Г., Марков Х. М. Внутриклеточные La^{3+} -резистентные пулы кальция в сосудах и сердце крыс со спонтанной гипертензией // Кардиология.— 1983.— 23, № 8.— с. 83—86.
7. Хрусталева Р. С., Гусев Г. П. Проницаемость мембраны эритроцитов для одновалентных катионов у крыс со спонтанной артериальной гипертензией // Там же.— 1987.— 27, № 8.— с. 65—68.
8. Adelstein R. S., Conti M. A., Pato M. D. Regulation of myosin light chain kinase by reversible phosphorylation and calcium calmodulin // Ann. NY Acad. Sci.— 1980.— 356, N 1.— P. 142—150.
9. Ahlund L., Lundgren Y., Sjöberg B., Weiss L. Vascular reactivity to 5-hydroxytryptamine (5-HT) in hindquarter vascular beds, aortic strips and portal veins from spontaneously hypertensive and normotensive rats // Acta Physiol. Scand.— 1977.— 101, N 4.— P. 489—492.
10. Aksoy M. O., Murphy R. A., Kamm K. E. Role of Ca^{2+} and myosin light chain phosphorylation in regulation of smooth muscle // Amer. J. Physiol.— 1982.— 242 (Cell Physiol. 11), N 1.— P. C109—C116.
11. Aoki K., Yamashita K., Hotta K. Calcium uptake by sub-cellular membranes from vascular smooth muscle of spontaneously hypertensive rats // Jap. J. Pharmacol.— 1976.— 26, N 5.— P. 624—627.
12. Bianchi G., Baer P. G., Fox U. et al. Changes in renin, water balance and sodium balance during development of high blood pressure in genetically hypertensive rats // Circulat. Res.— 1975.— 36—37, Suppl. 1.— P. 153—161.
13. Blaustein M. P. What is the link between vascular smooth muscle sodium pumps and hypertension? // Clin. Exp. Hypertens.— 1981.— 3, N 1.— P. 173—178.
14. Bohr D. E., Webb R. C. Vascular smooth muscle function and its changes in hypertension // Amer. J. Med.— 1984.— 77, N 4.— P. 3—16.
15. Bolton T. B. Mechanism of action of transmitters and other substances of smooth muscle // Physiol. Rev.— 1979.— 59, N 6.— P. 606—718.
16. Bonaccorsi A., Hermsmeyer K., Aprigliano O. et al. Mechanism of potassium relaxation of arterial muscle // Blood Vessels.— 1977.— 14, N 2.— P. 261—276.
17. Borle A. B. Control modulation and regulation of cell calcium // Rev. Physiol., Biochem. and Pharmacol.— 1981.— 90, N 1.— P. 13—153.
18. Corbett D. A., Goldberg M. T., Swamy V. C. et al. Reactivity of vasa deferentia from spontaneously hypertensive and normotensive Wistar rats // Can. J. Physiol.— 1980.— 58, N 5.— P. 656—665.
19. Dahl L. K. Salt intake and hypertension // Hypertension.— New York: McGraw-Hill, 1977.— P. 548—558.
20. Daniel E. E., Grover A. K., Kwan C. G. Isolation and properties of plasma membrane from smooth muscle // Fed. Proc.— 1982.— 41, N 11.— P. 2898—2904.
21. Devynck M.-A., Pernollet M. G., Nunez A.-M., Meyer P. Calcium binding alteration in plasma membrane from various tissues of spontaneously hypertensive rat // Clin. Exp. Hypertens.— 1981.— 3, N 5.— P. 797—808.
22. Doyle A. E., Fraser R. E., Marshall R. J. Reactivity of forearm vessels to vasoconstrictor substances in hypertensive and normotensive subjects // Clin. Sci.— 1959.— 18, N 3.— P. 441—454.
23. Duff R. S. Adrenaline sensitivity of peripheral blood vessels in human hypertension // Brit. Heart J.— 1957.— 19, N 1.— P. 45—52.
24. Ferrario C. M., Page I. H. Current views concerning cardiac output in the genesis of experimental renal and genetic hypertension // Circulat. Res.— 1978.— 43, N 6.— P. 821—831.

25. Fitzpatrick D. F., Szentivanyi A. The relationship between increased myogenic tone and hyperresponsiveness in vascular smooth muscle of spontaneously hypertensive rats // Clin. Exp. Hypertens.—1980.—2, N 7.—P. 1023—1037.
26. Fleckenstein A. Calcium antagonism in heart and smooth muscle.—New York: Wiley, 1983.—318 p.
27. Friedman S. M. Direct effects of aldosterone on cell Na in the tail artery in vitro // Intracellular Electrolytes and Arterial Hypertension.—Stuttgart: Thieme, 1980.—P. 122—127.
28. Garvitz E. T., Jones A. W. Aldosterone infusion into the rat and dose-dependent changes in blood pressure and arterial ionic transport // Hypertension.—1982.—4, N 2.—P. 374—381.
29. Gerthoffer W. T., Murphy R. A. Ca^{2+} , myosin phosphorylation and relaxation of arterial smooth muscle // Amer. J. Physiol.—1983.—245 (Cell Physiol. 14), N 2.—P. C271—C277.
30. Greenberg S. Vascular responses of the perfused intestine to vasoactive agents during the development of two-kidney, oneclip Goldblatt hypertension in dogs // Circulat. Res.—1981.—48, N 6.—P. 895—906.
31. Guyton A. C. Personal views on mechanisms of hypertension // Hypertension.—New York: McGraw-Hill, 1977.—P. 566—575.
32. Haddy F. J. Abnormalities of membrane transport in hypertension // Hypertension.—1983.—5 (Suppl. 5).—P. 66—72.
33. Hallböök M., Jones J. V., Bianchi G., Folkow B. Cardiovascular control in the Milan strain of spontaneously hypertensive rat (MHS) at «rest» and during acute mental «stress» // Acta Physiol. Scand.—1977.—99, N 2.—P. 208—216.
34. Hallböök M., Lundgren Y., Weiss L. Reactivity to noradrenaline of aortic strips and portal veins from spontaneously hypertensive and normotensive rats // Ibid.—1971.—81, N 1.—P. 176—181.
35. Hansen T. R., Bohr D. F. Hypertension, transmural pressure and vascular smooth muscle response in rats // Circulat. Res.—1975.—36, N 3.—P. 590—598.
36. Holloway E. T., Bohr D. F. Reactivity of vascular smooth muscle in hypertensive rats // Ibid.—1973.—33, N 5.—P. 678—685.
37. Horvitz D., Clinesmith B. V., Van Buren J. M., Ommaya A. K. Temporal alterations from hypertensive and normotensive man. Reactivity to norepinephrine and characteristics of alpha-adrenergic receptors // Ibid.—1974.—34—35 (Suppl. 1).—P. 109—115.
38. Hutchins P. M., Dusseau J. W., Marr M. G. et al. Role of arteriolar structural changes in hypertension // Microvascular aspects of spontaneous hypertension.—Bern: H. Huber, 1982.—P. 41—54.
39. Jandhyala B., Göthberg G., Folkow B. Resistance vessel responsiveness in the Okamoto-Aoki spontaneously hypertensive rat (SHR) compared with Wistar-Kyoto (WKY) and ordinary Wistar normotensive controls (NCR) before and after ouabain inhibition of the membrane sodium and potassium pump // Intracellular Electrolytes and Arterial Hypertension.—Stuttgart: Thieme, 1980.—P. 127—134.
40. Jones A. W. Ionic dysfunction and hypertension // Adv. Microcirc.—1982.—11, N 1.—P. 134—159.
41. Konishi M., Su C. Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rat arteries // Hypertension.—1983.—5, N 5.—P. 881—886.
42. Korner P. I., Fletcher P. J. Role of the heart in causing and maintaining hypertension // Cardiovasc. Med.—1977.—2, N 1.—P. 139—155.
43. Kwan C. Y. Dysfunction of calcium handling by smooth muscle in hypertension // Can. J. Physiol. Pharmacol.—1985.—63, N 4.—P. 366—374.
44. Kwan C. Y., Belbeck L., Daniel E. E. Abnormal biochemistry of vascular smooth muscle plasma membrane isolated from hypertensive rats // Mol. Pharmacol.—1980.—17, N 1.—P. 137—140.
45. Kwan C. Y., Triggle C. R., Grover A. K. et al. Membrane fractionation of canine aortic smooth muscle: subcellular distribution of Ca^{2+} -handling properties // J. Mol. Cell. Cardiol.—1984.—16, N 6.—P. 747—764.
46. Lais L. T., Brody M. J. Vasoconstrictor hyperresponsiveness: an early pathogenic mechanism in the spontaneously hypertensive rat // Eur. J. Pharmacol.—1978.—47, N 2.—P. 177—189.
47. Lederballe Pedersen O. Role of extracellular calcium in isometric contractions of the SHR aorta. Influence of age and antihypertensive treatment // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.—1979.—239, N 2.—P. 208—220.
48. Lederballe Pedersen O. The experimental use of calcium antagonists in the treatment of arterial hypertension // Postgrad. Med. J.—1983.—59 (Suppl. 2).—P. 84—90.
49. Lilly L. S., Pratt R. E., Alexander W. et al. Renin expression by vascular endothelial cells in culture // Circulat. Res.—1985.—57, N 2.—P. 312—318.
50. Loutzenhieser R., Van Breemen C. Involvement of extracellular bound calcium in the activation of arterial smooth muscle // Blood Vessels.—1983.—20, N 2.—P. 295—306.
51. Mendlowitz M., Torosdag S. M., Sharney L. Force and work of digital arteriolar smooth muscle contraction in hypertension // J. Appl. Physiol.—1957.—10, N 3.—P. 436—446.
52. Moore L., Hurwitz L., Davenport G. R., Landon E. J. Energy-dependent calcium uptake activity of microsomes from the aorta of normal and hypertensive rats // Biochim. Biophys. Acta.—1975.—413, N 3.—P. 432—443.

53. Morera S., Santoro F. M., Roson M. I. et al. Prostacyclin (PGI₂) synthesis in the vascular wall of rats with bilateral renal artery stenosis // *Hypertension*.—1983.—5 (Suppl. 5).—P. 38—42.
54. Morgan J. P., Morgan J. G. Vascular smooth muscle: the first recorded Ca²⁺ transients // *Pflügers Arch.*—1983.—395, N 1.—P. 75—77.
55. Mulvany M. J., Halpern W. Contractile properties of small arterial resistance vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats // *Circulat. Res.*—1977.—41, N 1.—P. 19—26.
56. Mulvany M. J., Aalkjaer C., Christensen J. Changes in noradrenaline sensitivity and morphology of arterial resistance vessels during development of high blood pressure in spontaneously hypertensive rats // *Hypertension*.—1980.—2, N 5.—P. 664—671.
57. Mulvany M. J., Korsgaard N., Nyborg N. Evidence that the increased calcium sensitivity of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is an intrinsic defect of their vascular smooth muscles // *Clin. Exp. Hypertens.*—1981.—3, N 5.—P. 749—761.
58. Nishizuka Y. A. A receptor-linked cascade of phospholipid turnover in hormone action // *Endocrinology*.—Amsterdam: Excerpta Med., 1983.—P. 15—24.
59. O'Donnel M. E., Owen N. E. Atrial natriuretic factor stimulates Na/K/Cl cotransport in vascular smooth muscle cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1986.—83, N 16.—P. 6132—6136.
60. Postnov Y. V., Orlov S. N. Evidence of altered calcium accumulation and calcium binding by membranes of adipocytes in spontaneously hypertensive rat // *Pflügers Arch.*—1980.—385, N 1.—P. 85—89.
61. Postnov Y. V., Orlov S. N., Pokudin N. I. Decrease of calcium binding by the red blood cell membrane in spontaneously hypertensive rats and in essential hypertension // *Ibid.*—1979.—379, N 2.—P. 191—195.
62. Postnov Y. V., Orlov S. N., Schevchenko A. S., Adler A. M. Altered sodium permeability, calcium binding and Na, K-ATPase activity in red blood cell membrane in essential hypertension // *Ibid.*—1977.—371, N 2.—P. 263—269.
63. Postnov Y. V., Orlov S. N., Kravtsov G. M., Gulak P. V. Calcium transport and protein content in cell plasma membranes of spontaneously hypertensive rats // *J. Cardio. Pharmacol.*—1984.—6 (Suppl. 1).—P. 21—27.
64. Rasmussen H. Pathways of amplitude and sensitivity modulation in the calcium messenger system // *Calcium and Cell Function*.—New York: Academic, 1983.—4.—P. 1—61.
65. Rasmussen H., Barret P. Q. Calcium messenger system: an integrated view // *Physiol. Rev.*—1984.—64, N 3.—P. 938—984.
66. Sahyoun N., Le Vine H. L., McConnell P. et al. A specific phosphoprotein phosphatase act on histone H₁ phosphorylated by protein kinase C // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1983.—80, N 17.—P. 6760—6764.
67. Sakai Y., Kwan C. Y., Grover A. K., Ramlal T. Altered contractile and calcium handling properties of vas deferens in spontaneously hypertensive rat (SHR), but not in rats with deoxycorticosterone-salt induced hypertension (DHR) // *Fed. Proc.*—1983.—42, N 6.—P. 894 (Abstr.).
68. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation // *Science*.—1983.—220, N 6.—P. 568—575.
69. Sannerstedt R., Sivertsson R., Lundgren Y. Hemodynamic aspects of the early stages of human arterial hypertension // *The arterial hypertensive disease*.—New York: Masson, 1976.—P. 223—230.
70. Shibata S., Kurahashi K., Kuchii M. A possible etiology of contractility impairment of vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*—1973.—185, N 3.—P. 406—417.
71. Streb H., Irvine R. F., Berridge M. J., Schultz I. Release of Ca²⁺ from a non-mitochondrial store in pancreatic acinar cell by inositol-4,5-triphosphate // *Nature*.—1983.—306, N 1.—P. 67—69.
72. Suzuki A., Yanagawa T., Tajiri T. Effects of some smooth muscle relaxants on the tone and on the actions of contractile agents in isolated aorta of SHRSP // *Jap. Heart J.*—1979.—20 (Suppl. 1).—P. 219—221.
73. Swamy V. C., Triggle D. J. The responses of carotid vascular strips from spontaneously hypertensive and normotensive rats // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*—1980.—58, N 1.—P. 53—59.
74. Thoren P. Role of cardiac vagal C-fibres in cardiovascular control // *Rev. Physiol. Pharmacol. Biochem.*—1979.—86, N 1.—P. 1—94.
75. Thulesius O., Gjöres J. E. Arterielle Hypertonie und Funktionsänderungen in der Endstrombahn // *Hypertonie, Risikofaktor in der Angiologie*.—Witzstock, 1976.—P. 27—31.
76. Tobian L. Salt and hypertension // *Hypertension*.—New York: McGraw-Hill, 1977.—P. 422—432.
77. Vallotton M. B. The renin-angiotensin system // *Trends Pharmacol. Sci.*—1987.—8, N 2.—P. 69—74.
78. Vanhoutte P. M., Webb R. G., Collis M. G. Pre- and post-junctional adrenergic mechanisms and hypertension. State of the art review // *Clin. Sci.*—1980.—59, N 2.—P. 211—223.
79. Webb R. C. Vascular changes in hypertension // *Cardiovascular pharmacology*.—New York: Raven press, 1984.—P. 215—255.

80. 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.—8, N 5.—P. 651—660.
81. Webb R. C., Bohr D. F. Recent advances in the pathogenesis of hypertension: consideration of structural, functional in elevated arterial resistance // Amer. Heart J.—1981.—102, N 2.—P. 251—264.
82. Wei J. W., Janis R. A., Daniel E. E. Studies on subcellular fractions from mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats: alterations in both calcium uptake and enzyme activities // Blood Vessels.—1976.—13, N 2.—P. 293—308.
83. Wiegmann D. L., Joshue I. G., Morff R. F. et al. Microvascular responses to norepinephrine in reno-vascular and spontaneously hypertensive rats // Amer. J. Physiol.—1979.—236, N 4.—P. H545—H548.
84. Winqvist R. J., Bohr D. F. Structural and functional changes in cerebral arteries from spontaneously hypertensive rats // Hypertension.—1983.—5, N 2.—P. 292—297.
85. Winqvist R. J., Webb R. C., Bohr D. F. Vascular smooth muscle in hypertension // Fed. Proc.—1982.—41, N 14.—P. 2387—2393.
86. Zweifel Z. W. The microcirculation in experimental hypertension, state of the art review // Hypertension.—1983.—5 (Suppl. 1).—P. 10—16.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Материал поступил в редакцию 01.03.88

К сведению авторов

Множители и приставки СИ для образования десятичных кратных и дольных единиц

Множитель	Приставки СИ	Обозначение приставки		Множитель	Приставки СИ	Обозначение приставки	
		международное	русское			международное	русское
10^{18}	экса	E	Э	10^{-1}	деци	d	д
10^{15}	пета	P	П	10^{-2}	санتي	c	с
10^{12}	тера	T	Т	10^{-3}	милли	m	м
10^9	гига	G	Г	10^{-6}	микро	μ	МК
10^6	мега	M	М	10^{-9}	нано	n	н
10^3	кило	k	к	10^{-12}	пико	p	п
10^2	гекто	h	г	10^{-15}	фемто	f	ф
10^1	дека	da	да	10^{-18}	атто	a	а

Единицы относительных и логарифмических величин

Наименование единицы	Обозначение единицы	Наименование единицы	Обозначение единицы
а) относительных величин		б) логарифмических величин	
единица	1	бел	В; Б
процент	%	децибел	dB дБ
промилле	‰	октава	—; окт
миллионная доля ppm		декада	—; дек
млн ⁻¹		фон	phon; фон