

Генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертензии при дефиците экзогенного кальция (паратиреоидный гипертензивный фактор)

**С.К. Чурина, Н.З. Ключева, О.С. Антонова, Е.Д. Руденко,
Е.И. Петрова, В.Л. Макаров, И.Ю. Борисова**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

Чурина С.К. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Ключева Н.З. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Антонова О.С. — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Руденко Е.Д. — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Петрова Е.И. — заведующая отделом экспериментального животноводства ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Макаров В.Л. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Борисова И.Ю. — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН.

Контактная информация: ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, наб. Макарова, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 199034. Тел.: +7(812)328–11–01. E-mail: tchurina@yahoo.com (Чурина Светлана Константиновна).

Резюме

На основе анализа современных эпидемиологических, клинических, физиологических данных, а также представлений о молекулярных и клеточных механизмах формирования артериальной гипертензии (АГ) дана характеристика формирующейся в настоящее время парадигмы о роли паратиреоидного гипертензивного фактора (ПГФ) в развитии некоторых форм АГ при дефиците экзогенного кальция. Молекулярно-генетические механизмы формирования АГ у человека и животных сходны. Продemonстрировано присутствие ПГФ в крови некоторых больных АГ, а также в эксперименте у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR (экспериментальная модель АГ у человека), содержащихся в условиях дефицита поступающего в организм Ca^{2+} . Результаты, полученные в эксперименте, свидетельствуют о том, что в условиях дефицита поступающего в организм Ca^{2+} повышение артериального давления формируется в онтогенезе не сразу, а лишь через 6 недель после рождения (еще в предгипертензивную фазу), на фоне генетически детерминированных нарушений обмена внутриклеточного Ca^{2+} , нарастающей концентрации Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах, а также изменений в метаболизме нейрорегуляторных белков в центральной нервной системе. Фракция NAR-22 нейроспецифических пептидов мозга является информативным биомаркером кальцийзависимой АГ. С использованием широко доступного метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (учитывая присутствие в крови человека ПГФ) предполагается получить надежный метод выявления в крови человека генов, кодирующих развитие ПГФ-зависимой АГ. Метод позволит, с одной стороны, выявить лиц, предрасположенных к развитию патологии, а с другой — вплотную подойти к направленной широкой первичной профилактике АГ в некоторых группах населения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, паратиреоидный гипертензивный фактор, дефицит экзогенного кальция, биомаркеры, NAR-22.

Genetically determined mechanisms of arterial hypertension related to dietary calcium deficiency (parathyroid hypertensive factor)

S.K. Tchurina, N.Z. Klueva, O.S. Antonova, E.D. Rudenko,

E.I. Petrova, V.L. Makarov, I.Y. Borisova

Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences, 6 Makarov emb., St Petersburg, Russia, 199034. Phone: +7(812)328-11-01. E-mail: tchurina@yahoo.com (Svetlana K. Tchurina, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Experimental and Clinical Cardiology at Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences).

Abstract

The paradigm of the parathyroid hypertensive factor (PHF) and its role in the development of systemic hypertension (HTN) in relation to dietary calcium deficiency was analyzed on the basis of available epidemiological, clinical and physiological data. Modern conceptions of molecular and cellular mechanisms of HTN were considered. Molecular-genetic mechanisms of HTN in humans and in animals are similar. The PHF presence was found in blood plasma in hypertensive patients, as well as in blood of spontaneously hypertensive rats (SHR) kept on low calcium diet. The experimental results show that under the conditions of low Ca^{2+} intake the blood pressure increases only six weeks after birth preceded by the elevation of Ca^{2+} level in vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes, as well as metabolic changes in neuroregulatory proteins in the central nervous system. The NAP-22 fraction of neurospecific brain peptides appears to be an informative biomarker of calcium dependent HTN. With the use of polymerase chain reaction with reverse transcription (considering the presence of PHF in human blood), a reliable method is proposed to identify the genes encoding PHF-dependent HTN. This method would help to detect the proneness to the disease, and will enable and early primary HTN prevention in certain population groups.

Key words: hypertension, parathyroid hypertensive factor, low calcium intake, biomarkers, NAP-22.

Статья поступила в редакцию 19.05.14 и принята к печати 25.06.14.

Кальций — химический элемент, играющий центральную роль в биологических системах живых организмов и контролирующий множество ключевых процессов в клетке. Он может выполнять как статическую функцию в стабильных структурах, так и динамическую, участвуя в путях передачи сигнала в качестве вторичного мессенджера в клетках.

Проблема патогенеза заболеваний, связанных с нарушениями обмена кальция, в том числе обнаруженных при некоторых формах артериальной гипертензии (АГ), в настоящее время активно изучается во всем мире. Доказано, что в основе патогенеза этих состояний лежат генетически детерминированные нарушения механизмов, поддерживающих постоянный уровень свободного, несвязанного внутриклеточного кальция — $[\text{Ca}^{2+}]_i$ — в гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, кардиомиоцитах (КМиЦ), нейронах головного мозга. Концентрация кальция внутри и вне клетки различается на несколько порядков, поэтому для контроля уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в клетке существует сложная система каналов, обменников и насосов плазматической и внутриклеточных мембран. Данные о запуске каскадов, использующих Ca^{2+} в качестве вторичного мессенджера при АГ

и генетически детерминированных нарушениях обмена, в литературе освещены недостаточно.

Связь между уровнем кальция в пище и развитием АГ доказана в эпидемиологических [1–4] и клинических исследованиях [5–13], в опытах на животных [9, 14–17], а также в исследованиях механизмов внутриклеточной сигнализации на молекулярном уровне [18]. Суммарные результаты этих исследований свидетельствуют о существовании порога потребления кальция с пищей (400–500 мг/сут), ниже которого риск развития АГ возрастает в несколько раз. Доказана высокая физиологическая значимость кальция, содержащегося в питьевой воде в биодоступной форме свободных ионов [3, 7–9, 14–17, 19–23]. В частности, как показали исследования, дефицит Ca^{2+} в питьевой воде является одним из факторов, модифицирующих активность мембранных ионотранспортирующих систем клеток (Na^+ , K^+ , Cl^- — котранспорт), генетически сопряженных с развитием чувствительности к хлориду натрия и с объем-зависимым характером АГ [24–26]. Так, например, увеличение потребления хлорида натрия на 100 ммоль приводит к возрастанию экскреции кальция на 1 ммоль. При снижении потребления на-

трия с 200 до 50 ммоль/сут суточные потери кальция снижаются на 45 % (с 4,8 до 3,4 ммоль).

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют также о том, что кальций препятствует не только развитию соль-индуцированной АГ в эксперименте на животных и у больных, но и о том, что восполнение дефицита кальция приводит к снижению чувствительности к хлориду натрия [9, 11, 25–31].

В ряде исследований на пациентах с АГ подтверждается антигипертензивный эффект потребляемого кальция [9–13], а в эксперименте на гипертензивных крысах линии SHR (экспериментальная модель первичной АГ у человека) повышенное содержание кальция в корме предотвращает развитие у них АГ, а также стресс-индуцируемое повышение артериального давления (АД).

Несмотря на то, что концепция влияния дефицита экзогенного кальция на формирование сосудистого тонуса и развитие АГ сформировалась давно, научное подтверждение она получила лишь в конце прошлого столетия в связи с открытием нового гипертензивного фактора паратиреоидного происхождения — так называемого паратиреоидного гипертензивного фактора (ПГФ) — parathyroid hypertensive factor (PHF). Этот фактор, открытый группой канадских ученых в 1987 году [28–46], резко отличается по своей химической структуре и физиологическим свойствам от всех ранее известных кальций-регулирующих гормонов, в том числе паратиреоидного гормона. К настоящему моменту канадские ученые лидируют в исследованиях ПГФ [47] (более 11 международных проектов было разработано уже к 1992 году).

Продemonстрировано присутствие ПГФ в плазме крови SHR и многих больных с эссенциальной АГ: плазма крови от таких больных и от SHR при введении ее нормотензивным животным вызывала у последних выраженный подъем АД [14–17, 20, 44]. Другой результат, полученный в этих исследованиях, заключался в том, что при прекращении введения плазмы крови от SHR и замене ее на плазму от нормотензивных животных наблюдалось быстрое снижение АД до исходного уровня. Продemonстрирована идентичность этого фактора у человека и у животных [28, 42].

Известно, что антагонисты кальция ингибируют действие ПГФ [27, 42]. Введение нифедипина предотвращает повышение АД после болюсного введения ПГФ *in vivo*. Он повышает активность кальциевых каналов L-типа в ГМК сосудов и КМЦ, усиливает действие норадреналина на сосудистую стенку, а также вызывает нарастание концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , опосредованное действием хлорида калия,

связанного с деполяризацией клеточной мембраны и открытием потенциал-зависимых кальциевых каналов [27, 42]. Появились данные о том, что ПГФ подавляет активность потенциал-зависимых калиевых каналов в мембранах ГМК сосудов [41, 42], а также изменяет характеристики тетродотоксинчувствительных натриевых каналов [48].

Таким образом, ПГФ опосредованно регулирует вход Ca^{2+} в клетку и, в свою очередь, ингибируется при адекватном поступлении кальция в организм. Паратиреоидный гипертензивный фактор имеет молекулярный вес 2700 Д. В условиях биологического тестирования он вызывает отсроченный подъем АД у нормотензивных животных, совпадающий по времени с нарастанием входа внеклеточного Ca^{2+} в ГМК сосудов [42].

Активная компонента ПГФ состоит из олигопептида, связанного с фосфоглицеридом, и также вызывает отсроченное повышение АД при введении нормотензивным животным. Эффект также совпадает по времени с повышением входа внеклеточного кальция в сосудистые ГМК. Получены антитела к активной компоненте ПГФ, которые используются для количественной [44, 45] иммуоферментной оценки присутствия данного фактора и при других состояниях, связанных с повышенным входом кальция в клетку. ПГФ стал использоваться как диагностический маркер соль-чувствительности, низкорениновой АГ [27, 28]; в этих случаях этому фактору приписывается причинная роль в развитии АГ. Было обнаружено, что ПГФ-позитивные (соль-чувствительные) больные АГ отвечают на терапию блокаторами кальциевых каналов и диуретиками, в то время как ПГФ-негативные пациенты лучше отвечают на терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами β -адренорецепторов [42–46]. Антагонисты к ПГФ могут также быть использованы при лечении пациентов с другими заболеваниями, сопровождающимися повышением концентрации внутриклеточного кальция [42].

Полипептид активной компоненты ПГФ имеет преимущественно от 5 до 20 аминокислотных остатков (чаще 5–10). В основном структура полипептида представляет собой последовательность Tyr-Ser-Val-Ser-His-Phe-Arg. Молекулярная масса ПГФ, составляющая по данным масс-спектрометрии 1000–2700 Д, может быть увеличена за счет присоединенных полипептидных компонентов.

Активная компонента ПГФ может быть связана с биологически активным веществом или молекулой (гормоны, диуретики, нейротрансмиттеры), которая может служить транспортером для доставки ПГФ к специфическим местам связывания в клетках, тканях, органах. Биологически активные

вещества могут иметь высокую аффинность к различным клеткам, в том числе к ГМК и КМЦ. Способы связывания молекул этих веществ с активной компонентой ПГФ хорошо известны [42].

Нами в сотрудничестве с Институтом особо чистых биопрепаратов и Институтом высокомолекулярных соединений Российской академии наук в Санкт-Петербурге был получен структурный и функциональный синтетический аналог ПГФ, полностью воспроизводящий весь спектр его физиологических эффектов. Были получены антитела к этому соединению. Фракция, показывающая наибольший титр к ПГФ, в дальнейшем использовалась для иммуноферментного анализа. В результате иммунизации животных (кроликов) получена поликлональная антисыворотка, обладающая в эксперименте выраженным антигипертензивным действием [46, 49].

К настоящему моменту доступных и надежных методов идентификации гена или генов, кодирующих аминокислотную последовательность ПГФ, не существует.

Поскольку ПГФ, по-видимому, может претендовать на роль ведущего механизма в формировании кальций-зависимых форм АГ, особенно широко распространенных в регионах с низкой концентрацией макроэлементов в природной питьевой воде [3, 7, 8], а также некоторых других заболеваний сердечно-сосудистой системы [50] поиск количественного, доступного для широкого применения метода определения присутствия его в крови представляется чрезвычайно актуальным.

Интенсивное развитие новых молекулярных технологий в биологии и медицине открыло новые перспективы для поиска биомаркеров, появление которых в крови сопряжено с появлением в циркуляторном русле ПГФ, позволяющих диагностировать различные заболевания, в том числе на ранних их стадиях. Перспективным подходом к разработке нового метода диагностики кальций-зависимой АГ и других заболеваний, провоцируемых дефицитом экзогенного кальция, может стать сопоставление данных масс-спектрометрических методов с данными иммуноферментного анализа.

В настоящее время, возможно, не существует других проблем в медицине, которые бы столь бурно развивались и приносили бы столь новую и важную информацию, как проблема генетических и средовых взаимоотношений и их роли в развитии заболеваний. Решение фундаментальной проблемы формирования кальций-зависимых форм АГ и ассоциированных с ней заболеваний невозможно без понимания молекулярных механизмов формирования стойкого повышения тонуса кровеносных сосудов

при АГ, нарушений работы миокарда и изменений в структуре и функции других органов-мишеней — головного мозга, почек. Такой подход лежит в основе новых решений [51] в области первичной профилактики и персонализированного подхода к лечению АГ с выявлением генетической составляющей, с предсказуемым ответом на подобранный препарат. В настоящее время наиболее значимый прогресс ожидается от новых клинических исследований, которые, по-видимому, будут выполняться с учетом этих предположений [51].

Для крыс с генетически детерминированной спонтанной АГ характерны, помимо гипертензии, выраженные изменения поведенческих реакций и когнитивных процессов, которые заметно усиливаются с возрастом [52, 53].

Показано, что молекулярные механизмы развития АГ у людей и крыс универсальны и во многом сходны. Условия модельных экспериментов представляют исключительную возможность оценить в постнатальном онтогенезе (во времени) последовательность включения различных механизмов формирования АГ на клеточно-молекулярном уровне и дают достаточный материал для многих существенных заключений. В частности, было продемонстрировано, что у гипертензивных крыс линии SHR нарушены количественное распределение и структурные характеристики белков, играющих важную роль в интеграционных процессах в мозге и участвующих в сигнальных реакциях, лежащих в основе синаптической передачи нервного импульса, а также в формировании памяти и в процессах обучения [52, 53].

Известно, что повышение АД формируется у SHR в раннем постнатальном онтогенезе лишь через 6–8 недель после рождения, в то время как генетически детерминированные нарушения регулирования $[Ca^{2+}]$ в ГМК сосудов и КМЦ значительно опережают эти изменения, фиксируются уже с первых дней после рождения, еще до стойкого повышения АД, то есть в предгипертензивную фазу [18, 52, 53].

Своеобразными маркерами состояния пластических процессов в нервной системе являются нейрорегуляторные белки нервных окончаний GAP-43 и NAP-22 (мажорные субстраты протеинкиназы C), участвующие в процессах обучаемости, формировании когнитивной функции мозга через процессы формирования нейрональных сетей, роста аксонов в раннем постнатальном онтогенезе [57, 58]. Поэтому, наряду с показателями гемодинамики, нами изучались в эксперименте экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты, посттрансляционные и структурные модификации этих белков у крыс гипертензивных и нормотензивных линий. Показано,

что уже на самых ранних этапах постнатального онтогенеза у животных, рожденных и выращенных самками при дефиците экзогенного кальция, выявляются существенные различия по сравнению с животными, выращенными в условиях нормального содержания кальция в корме и воде. Так, у крыс SHR уже в первые дни после рождения, то есть задолго до формирования АГ, наблюдалось накопление NAP-22 в теменной коре и усиление протеолиза белка GAP-43 в синапсоммах [54–56].

Таким образом, набор пептидов мозга в этих группах животных отличался лишь одной фракцией — NAP-22 [54–56]. Так как уровень его экспрессии в нейронах головного мозга крыс со спонтанной гипертензией существенно выше, чем у нормотензивного контроля, предполагается, что NAP-22 может коррелировать с присутствием в крови ПГФ. Положительные результаты поиска маркеров в мозговых структурах Ca^{2+} -дефицитных крыс послужили основой для проведения экспериментов по обнаружению подобных биомаркеров в других средах и тканях, в том числе доступных для исследования в клинике.

Используя широко доступный метод полимерной цепной реакции с обратной транскрипцией (учитывая присутствие в крови человека ПГФ), предполагается получить надежный метод выявления в крови человека генов, кодирующих развитие ПГФ-зависимой АГ [59].

Анализ результатов проведенных с 1983 года клинических исследований, посвященных изучению влияния пищевого кальция на уровень АД, показал, что положительный эффект кальция оказывает только в регионах с исходно низким потреблением кальция. В регионах же, где потребление кальция соответствовало принятым нормам, эффект был незначительным или отсутствовал вообще. Это свидетельствует о том, что позитивный эффект экзогенного кальция принадлежит, по-видимому, не прямому действию его на уровень АД, а скорее тем механизмам, через которые этот дефицит реализуется.

Молекулярно-генетический подход к проблеме патогенеза кальций-зависимой АГ позволит выявить, с одной стороны, лиц, предрасположенных к развитию патологии, а с другой — вплотную подойти к направленной коррекции средовой составляющей и широкой первичной профилактике АГ в некоторых группах населения. Проблема диагностики и профилактики таких состояний, по-видимому, может иметь особое значение для регионов, в которых дефицит поступающего в организм кальция усиливается за счет низкого содержания ионов Ca^{2+} в питьевой воде и для которых характерно широкое распространение болезней, связанных с нарушени-

ем обмена кальция в клетке (кальцийзависимая АГ, включая АГ беременности, остеопороз, синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей, сахарный диабет).

Таким образом, различные патологические состояния, связанные с дефицитом кальция в пище и воде, по-видимому, могут иметь общие наследственно обусловленные причины, но различаться по механизмам их молекулярной реализации.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Blackwood A.M., Cappuccio F.P., Sagnella G.A. et al. Epidemiology of blood pressure and urinary calcium excretion: importance of ethnic origin and diet // *J. Hum Hypertens.* — 1999. — Vol. 13. — P. 892–893.
2. Aro A. Dietary calcium and hypertension: population studies // *Eur. Heart J.* — 1987. — Vol. 8, suppl. B. — P. 31–35.
3. Sharrett A.R. The role of chemical constituents of drinking water in cardiovascular diseases // *Am. J. Epidemiol.* — 1979. — Vol. 110, № 1. — P. 401–420.
4. Epidemiology of arterial blood pressure // Ed. by H. Kesteloot, J.V. Joossens. — 1980. — 390 p.
5. Ljunghall S., Hvarfner A., Lind L. Clinical studies of Calcium metabolism in essential hypertension // *Eur. Heart J.* — 1987. — Vol. 8, Suppl. B. — P. 37–44.
6. Lyon M.R., Cline J.C., Totony de Zepetnek et al. An open, randomized, double blind, comparison trial examining the effects of a standardized extract of American ginseng alone or in combination with a standardized extract of Ginkgo Biloba on symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children: a pilot study // *J. Psychiatry Neurosci.* — 2001. — Vol. 26, № 3. — PMID:11394191.
7. Чурина С.К. Эколого-физиологические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях Ленинграда (факты и гипотезы) // *Физиолог. журн.* — 1988. — Т. LXXIV, № 11. — С. 1615–1622. / Tchurina S.K. Ecological and physiological aspects of the arterial hypertension prevalence in Leningrad (facts and hypotheses) // *Physiology Journal [Fiziologicheskij Zhurnal]*. — 1988. — Vol. LXXIV, № 11. — P. 1615–1621 [Russian].
8. Comstock G.W. Water hardness and vascular diseases // *Am. J. Epidemiol.* — 1979. — Vol. 119, № 4. — 375 p.
9. Чурина С.К., Кузнецов С.Р., Янушкене Т.С. и др. К патогенезу артериальной гипертензии при дефиците Са в питьевой воде (экспериментальные исследования) // *Артериальная гипертензия.* — 1995. — Т. 1, № 1. — С. 25–30. / Tchurina S.K., Kuznetsov S.R., Yanuchkene T.S. et al. Calcium deficiency in drinking water and arterial hypertension (experimental data) // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 1995. — Vol. 1, № 1. — P. 25–30 [Russian].
10. Чурин К.В. Некоторые особенности метаболизма кальция при артериальной гипертензии // Автореф. канд. дисс. — 1993. — 19 с. / Churin K.V. Certain characteristics of calcium metabolism in arterial hypertension: Ph.D. thesis. — 19 p. [Russian].
11. Демешко О.Н., Чурина С.К. Чувствительность к поваренной соли и некоторые показатели кальциевого и натриевого обмена у больных эссенциальной гипертензией // *Артериальная гипертензия.* — 2003. — Т. 9, № 2. — С. 64–67 / Demeshko O.N., Tchurina S.K. Sensitivity to sodium chloride and some calcium and sodium metabolic parameters in patients

with essential hypertension // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2003. — Vol. 9, № 2. — P. 64–67.

12. Cappuccio F.P., Marcandu N.D., Singer D.R. et al. Does oral calcium supplementation lower high blood pressure? A double blind study // *J. Hypertens.* — 1987. — Vol. 5, № 6. — P. 6771–6776.

13. McCarron D.A. Calcium in the pathogenesis and therapy of human hypertension // *Am. J. Med.* — 1985 — Vol. 78, Suppl. 2B. — P. 27–34.

14. Tchurina S.K., Kulikov S.V., Ryzhov D.B. et al. Mechanism of arterial pressure elevation in calcium deficiency // *Bull. Exp. Biol. Med. (Engl.)*. — 1994. — Vol. 117, № 5. — P. 472–473 [Russian].

15. Чурина С.К., Рыжов Д.Б., Ключева Н.З. и др. Гипертензивная активность плазмы крови крыс линии WKY, содержащихся в условиях дефицита кальция в питьевой воде // *Бюлл. эксп. биол. мед.* — 1993. — Т. 115, № 2. — С. 137–141. / Tchurina S.K., Ryzhov D.B., Klueva N.Z. et al. Hypertensive activity of blood plasma from WKY rats kept on calcium-deficient drinking water // *Bull. Exp. Biol. Med. [Bulletin Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny]*. — 1993. — Vol. 115, № 2. — P. 137–141 [Russian].

16. Рыжов Д.Б., Ключева Н.З., Чурина С.К. Паратиреоидный гипертензивный фактор в плазме крови больных эссенциальной и симптоматической (почечной) артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. — 1996. — Т. 2, № 1. — С. 50–53. / Ryzhov D.B., Klueva N.Z., Tchurina S.K. Parathyroid hypertensive factor in plasma of patients with primary and symptomatic (renal) hypertension // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 1996. — Vol. 2, № 1. — P. 50–53 [Russian].

17. Tchurina S.K., Ryzhov D.B., Klueva N.Z. et al. Low calcium water diet and hypertensive plasma activity of WKY Rats // *Bull. Exp. Biol. Med. (Engl.)*. — 1993. — Vol. 115, № 2. — P. 137–139.

18. Захаров Е.А., Ключева Н.З., Белостоцкая Г.Б. Механизмы формирования кальций-зависимой гипертензии на модели кардиомиоцитов крыс в культуре // *Артериальная гипертензия*. — 2009. — Т. 15, № 6. — С. 683–687. / Zakharov E.A., Klyueva N.Z., Belostotskaya G.B. Mechanisms of development of calcium-dependent hypertension in cultured rat cardiomyocytes // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2009. — Vol. 15, № 6. — P. 683–687 [Russian].

19. Bakksi S.N., Abhold R.H., Speth R.C. Low calcium diet increases blood pressure and alters peripheral but not central angiotensin II binding sites in rats // *J. Hypertens.* — Vol. 7, № 5. — P. 423–427.

20. Ключева Н.З., Рыжов Д.Б., Куликов С.В. и др. Особенности прессорного ответа на адреналин при АГ, вызванной дефицитом экзогенного кальция // *Бюлл. эксп. биол. мед.* — 1997. — Т. 123, № 8. — С. 148–150. / Klueva N.Z., Ryzhov D.B., Kulikov S.V. et al. Some characteristics of the pressor effect to adrenaline in AH caused by dietary calcium deficiency // *Bull. Exp. Biol. Med. (Engl.) [Bulletin Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny]*. — 1997. — Vol. 123, № 8. — P. 148–150 [Russian].

21. Иванова Г.Т. Особенности кальциевого и магниевых баланса и питьевого поведения крыс, получавших воду с малым и нормальным содержанием кальция и магния // *Нефрология*. — 2001. — Т. 5, № 3. — С. 101–102. / Ivanova G.T. Characteristics of calcium and magnesium balance and of the “drinking behavior” of rats receiving water with little and normal content of calcium and magnesium // *Nephrology [Nefrologiya]*. — 2001. — Vol. 5, № 3. — P. 101–102 [Russian].

22. Иванова Г.Т., Чурина С.К., Тюлькова Е.И. и др. Увеличение почечной экскреции кальция как следствие потребления питьевой воды с низким содержанием кальция и магния // *Нефрология*. — 2001. — Т. 5, № 3. — С. 101–102. / Ivanova G.T., Tchurina S.K., Tyulkova E.I. et al. Elevated renal excretion of

calcium as a result of consumption of drinking water with low content of calcium and magnesium // *Nephrology [Nefrologiya]*. — 2001. — Vol. 5, № 3. — P. 101–102 [Russian].

23. Чурина С.К., Янушкевич Т.С., Самойлов М.О. Парадоксальное увеличение Са-связывающей способности стенки аорты крыс линии Вистар-Киото при низком содержании кальция в питьевой воде. // *Физиол. журн.* — 1991. — Т. 77, № 4. — С. 41–44. / Tchurina S.K., Yanushkevich T.S., Samoilov M.O. Paradoxical increase in the calcium-binding ability of the aorta wall in WKY rats kept on low-calcium drinking water // *Physiol. J.* — 1991. — Vol. 77, № 4. — P. 41–44 [Russian].

24. Кузнецов С.Р., Орлов С.Н., Чурина С.К. Влияние низких концентраций Са и Mg в питьевой воде на транспорт одновалентных катионов и Са в эритроцитах нормотензивных крыс // *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, — 1991. — Т. 113, № 5. — С. 471–474. / Kuznetsov S.R., Orlov S.N., Tchurina S.K. The effect of low calcium and magnesium content in drinking water on the transport of monovalent cations and calcium in erythrocytes of normotensive rats // *Bull. Exp. Biol. Med. (Engl.) [Bulletin Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny]*. — 1991. — Vol. 113, № 5. — P. 471–474 [Russian].

25. Kuznetsov S.R., Orlov S.N., Tchurina S.K. The effect of dietary calcium on Ca²⁺ and K⁺ fluxes in red blood cells of SHR: a possible role of parathyroid hypertensive factor // *Satell. Symp.: PHF: a new circulating substance in essential hypertension*. — 1994. — June, 13. Madrid. 14th Sci. Meeting of the ISH. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol. (Suppl. 2)*. — 42 p.

26. Kuznetsov S.R., Orlov S.N., Tchurina S.K. The effect of dietary calcium on the ion-transport systems of erythrocytes of normotensive and hypertensive rats // *Universita degli studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente*. — 1993. — Suppl. № 95. — 376 c.

27. Подзолков В.И., Самойленко В.В. Паратиреоидный гипертензивный фактор // *Кардиология*. — 1996. — Т. 36, № 4. — С. 70–73. / Podzolkov V.I., Samoylenko V.V. Parathyroid hypertensive factor // *Cardiology. [Kardiologiya]* — 1996. — Vol. 36, № 4. — P. 70–73 [Russian].

28. Resnick L.M., Lewanczuk R.Z., Pang P.K.T., Laragh J.H., Parathyroid hypertensive factor. Association with renin profile and salt sensitivity // *J. Hypertens.* — 1993. — Vol. 11. — P. 1235–1241.

29. Cappuccio F.P., Kalaitzidis R., Duneclift S., Eastwood J.B. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism // *J. Nephrology* — 2000. — Vol. 13, № 3. — P. 169–177.

30. Cirillo M., Ciacci C., Laurenzi M., Mellone M., Mazzacca G., de Santo N.G. Salt intake, urinary sodium and hypercalciuria // *Miner. Electr. Metab.* — 1997 — Vol. 23, № 3–6. — P. 265–268.

31. Saggat-Malik A.K., Markandu N.D., MacGregor G.A., Cappuccio F.P. Case report: moderate salt restriction for the management of hypertension and hypercalciuria // *J. Hum. Hypert.* — 1996. — Vol. 10, № 12. — P. 811–813.

32. Pang P.K.T., Lewanczuk R.Z. Parathyroid origin of a new circulating hypertensive factor in spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 2, № 12, Pt. 1. — P. 898–902.

33. Lewanczuk R.Z., Pang P.K. T. In vivo potentiation of vasopressors by spontaneously hypertensive rat plasma: correlation with blood pressure and calcium uptake // *Clin. Exp. Hypertens.* — 1989. — Vol. 11, № 8. — P. 1471–1485.

34. Lewanczuk R.Z., Wang J., Zhang Z.R., Pang P.K. Effects of spontaneously hypertensive rat plasma on blood pressure and tail artery calcium uptake in normotensive rats // *Am. J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 2, № 1. — P. 26–31.

35. Kaneko T., Ohtani R., Lewanczuk R.Z., Pang P.K. A novel cell type in the parathyroid glands of spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 2, № 7. — P. 549–552.

36. Sutherland Sh.K., Benishin Ch.G. Regulation of parathyroid hypertensive factor secretion by Ca^{2+} in spontaneously hypertensive rat. Parathyroid cells // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17, № 3. — P. 266–272.
37. Sutherland Sh.K., Nemere I., Benishin Ch.G. Regulation of parathyroid hypertensive factor secretion by vitamin D3 analogs in parathyroid cells derived from spontaneously hypertensive rats // *J. Cell. Biochem.* — 2005. — Vol. 96, Suppl. 1. — P. 97–108.
38. Mangos G.J., Brown M.A., Witworth J.A. Difficulties in detecting of parathyroid hypertensive factor in the rat. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2007. — Vol. 25, Suppl. 11. — P. 936–938.
39. Lewanczuk R.Z., Benishin Ch.G., Shan J., Pang P.K. T. Clinical aspects of parathyroid hypertensive factor // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 23, suppl. — P. S23–S26.
40. Beneshin Ch., Lewanczuk R.Z., Jie Shan., Pang P.K. T. Purification and structural characterization of parathyroid hypertensive factor // *J. Cardiovasc. Pharmacology.* — 1994. — Vol. 23, suppl.2 — P. 9–13.
41. Ren J., Zhang L., Beneshin C.G. Parathyroid hypertensive factor inhibits voltage gated K^{+} channels in vascular smooth muscle cells // *J. Physiol. Pharmacol.* — Vol. 77, № 11. — P. 860–865. — PMID: 10593658.
42. Pang P.K. T., Beneshin Ch., Shan Jie et al. Active component of parathyroid hypertensive factor PCT WO 93/25577. — 1993. — 76 p.
43. Shan Jie, Beneshin Ch., Lewanczuk R.Z., Pang P.K.T. Mechanism of the vascular action of parathyroid hypertensive factor // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 23, suppl. — P. S1–S8.
44. Beneshin Ch., Tang L., Lewanczuk R.Z., Pang P.K.T. Production of parathyroid hypertensive factor from spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertens.* — 1993. — Vol. 11, № 3. — P. 245–251.
45. Krylova S.M., Pang P.K., Shan J., Lewanczuk R.Z., Benishin C.G. Quantitative determination of parathyroid hypertensive factor by enzyme-linked immunosorbent assay // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13, № 11. — P. 1173–1179.
46. Krylova S.M., Labedz N., Lewanczuk R.Z., Benishin C.G. Generation, characterization, and use of monoclonal antibodies against parathyroid hypertensive factor // *Clin. Chemistry.* — 2003. — Vol. 49, № 7. — P. 1204–1206.
47. Lewanczuk. Parathyroid hypertensive factor // In: *Canadians for health research / Salute to Excellence.* — 1992 p.
48. Krylov B.V., Vilin Y.Y., Tchurina S.K. et al. Parathyroid hypertensive factor changes sodium channel characteristics // XXXIII International congress of physiological sciences. — 1997. — St Petersburg, June 30 — July 5. — 058.14 p.
49. Demeshko O.N., Tchurina S.R., Vlasov G.P. et al. Hypotensive effect of antibodies to parathyroid hypertensive factor in calcium-deficient WKY rats // *Joint ISH/ESH Meeting.* — 2002. — Prague. — Poster № 2149.
50. Rubenowitz E., Axelsson G., Rylander R. Magnesium in drinking water and death from acute myocardial infarction // *Am. J. Epidemiol.* — 1996. — Vol. 143, № 5. — P. 456–462.
51. Hamet P. Arterial hypertension and genetics as a patient-individualized approach: where do we stand? // *Medicographia.* — 2012. — Vol. 34, № 1. — P. 97–99.
52. Антонова О.С. Влияние генетически детерминированных нарушений гомеостаза внутриклеточного кальция на экспрессию нейрорегуляторных белков NAP-22 и GAP-43 у крыс: Автореф.... канд. дисс. — СПб. — 2011. / Antonova O.S. The effect of genetically determined disturbances in the intracellular calcium homeostasis on the expression of NAP-22 and GAP-43 neuroregulatory proteins in rats: PhD thesis. — St Petersburg. — 2011 [Russian].
53. Ключева Н.З., Антонова О., Петрова Е.И. Влияние дефицита экзогенного кальция на уровень артериального давления и модификацию белков головного мозга GAP-43 и BASP1 у крыс линий SHR и WKY // *Бюлл. экпер. биол. и мед.* — 2008. — Т. 145, № 3. — С. 244–248. / Klyueva N.Z., Antonova O.S., Petrova E.I. The effect of low calcium intake on the arterial blood pressure and on the modifications of GAP-43 and BASP1 brain proteins in SHR and WKY rats // *Bull. Exp. Biol. Med. (Engl.) [Bulletin Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny].* — 1991. — Vol. 145, № 3. — P. 244–248 [Russian].
54. Белостоцкая Г.Б., Захаров Е.А., Ключева Н.З. и др. Нарушения в работе рианодинных рецепторов кардиомиоцитов спонтанно гипертензивных крыс, выявленные с помощью 4-хлор-м-крезола // *Биофизика.* — 2008. — Т. 53, № 6. — С. 946–952. / Belostotskaya G.B., Zakharov E.A., Klyueva N.Z. et al. Disturbances in functioning of ryanodine receptors in cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats detected using 4-chlorine-m-cresol // *Biophysics.* — 2008. — Vol. 53, № 6. — P. 946–952 [Russian].
55. Belostotskaya G.B., Zakharov E.A., Klyueva N.Z. Hyperactivity of ryanodine receptors inside SHR cardiomyocytes revealed via Bay K8644 activated DHPRs interplay with RyRs // *Biological motility: from fundamental achievements to nanotechnologies.* — Puschino: Synchrobook, 2010. — P. 38–42.
56. Плеханов А.Ю., Антонова О.С., Петрова Е.И. и др. Изменения обмена регуляторного белка мозга NAP-22 у крыс со спонтанной гипертензией и крыс линии WKY на ранних этапах постнатального онтогенеза, рожденных и выращенных самками при дефиците экзогенного кальция. // *Доклады академии наук.* — 2013. — Т. 452, № 2, — С. 233–237. / Plekhanov A.Yu., Antonova O.S., Petrova E.I. et al. Metabolic changes in NAP-22 regulatory brain protein in spontaneously hypertensive and WKY rats at early stages of postnatal ontogenesis born by rats kept on a low calcium diet // *The Reports of The Academy of Sciences [Doklady Akademii Nauk].* — 2013, — Vol. 452, № 2. — P. 233–237 [Russian].
57. Антонова О.С., Плеханов А.Ю., Петрова Е.И. и др. Структурные изменения белка NAP-22 — основного субстрата протеинкиназы C при кальций-зависимых формах артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия.* — 2011. — Т. 17, № 4. — С. 38–46. / Antonova O.S., Plekhanov A.Yu., Petrova E.I. et al. Structural changes in NAP-22 protein — the basic substrate of protein kinase C in calcium-dependent arterial hypertension // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2011. — Vol. 17, № 4. — P. 38–46 [Russian].
58. Ключева Н.З., Антонова О.С., Петрова Е.И. Белки-субстраты протеинкиназы C — возможные маркеры кальций зависимых форм артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия.* — 2009. — Т. 15, прил. № 2. — С. 52–53. / Klyueva N.Z., Antonova O.S., Petrova E.I. Proteins — protein kinase C substrates — are possible markers of calcium-dependent arterial hypertension // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2009. — Vol. 15, Suppl. 2. — P. 52–53 [Russian].
59. Антонова О.С., Рудницкая Г.Е., Тупик А.Н. и др. Полимеразная цепная реакция: приборная и методическая реализация. Обзор аналитических характеристик // *Научное приборостроение.* — 2011. — Т. 21, № 4. — С. 120–136. / Antonova O.S., Rudnitskaya G.E., Tupik A.N. et al. Polymerase chain reaction: instrumental and methodological realization. A review of analytical characteristics // *Scientific Instrument-Making [Nauchnoye Priborostroyeniye].* — 2011. — Vol. 21, № 4. — P. 120–136 [Russian].
60. Alsop B. Reprint of “Problems with spontaneously hypertensive rats (SHR) as a model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD)” // *J. Neurosci. Methods.* — 2007. — Vol. 166, № 2. — P. XV–XXI.