

CONCENTRAÇÕES CATIÔNICAS NO MIOCÁRDIO E MÚSCULO ESQUELÉTICO DE RATOS NORMO E HIPERTENSOS (SHR), JOVENS E ADULTOS

EVA MARIA AUGUSTA BOECKH HAEBISCH *, CARMEN CASTILHO ALONSO**

Estudaram-se em ratos normo (NWR) e hipertensos (SHR) jovens com idade de 14-16 semanas e adultos com 19-21 semanas de idade as concentrações catiônicas de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} e também Na^+ e K^+ em miocárdio e músculo esquelético. As análises foram efetuadas em espectrofotômetro de absorção atômica.

As variações da distribuição eletrolítica encontradas foram semelhantes no miocárdio e no músculo esquelético. As amostras obtidas de animais jovens NWR e SHR continham menor concentração de cálcio, zinco e sódio e maior concentração de magnésio e potássio, em comparação com dados obtidos de animais adultos. A evolução idade - dependente do quociente $[K^+]/[Na^+]$ (maior em jovens; menor em adultos) é conseqüência de retenção de Na^+ e depleção de K^+ e indica que possivelmente há um envolvimento (diminuição?) da atividade $Na^+ - K^+$ ATPase no miocárdio em adultos (NWR e SHR).

O quociente $[Na^+]/[K^+]$ $[Ca^{2+}]/[Mg^{2+}]$ é aumentado em animais hipertensos (SHR), principalmente no músculo esquelético, em conseqüência do aumento do produto $[Na^+]/[K^+]$ em animais jovens e da redução do produto $[Ca^{2+}]/[Mg^{2+}]$ em animais adultos.

A comparação dos parâmetros entre animais normo (NWR) e hipertensos (SHR) revela que os SHRs adultos contêm mais líquido nos tecidos estudados; também no miocárdio e no músculo esquelético de SHRs foram encontradas maiores concentrações de zinco e menores concentrações de cálcio; as mesmas tendências foram observadas também em animais jovens, podendo-se, portanto, concluir que essas variações são geneticamente determinadas.

A depleção da Na^+ e K^+ observada somente em miocárdio de SHRs adultos é considerada um sinal de adaptação à hipertensão, com hipertrofia ventricular, enquanto que a redução de magnésio tecidual parece ser idade-dependente.

Atualmente se usa para estudar hipertensão primária ou essencial (HE) em seres humanos o modelo de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Em ambas as entidades, verificaram-se características comparáveis³ como maior peso corporal, associado à hipertrofia cardíaca, que é a patologia mais comumente encontrada. Paredes vasculares que apresentam alterações da estrutura com aumento do quociente espessura/lumen, indicando aumento da resistência periférica, apresentam também maiores concentrações de Na^+ e K^+ ⁴. Em formas volume dependentes de hipertensão, a atividade da $Na^+ - K^+$ ATPase está

diminuída, mas na artéria caudal em ratos SHR a atividade desta enzima é normal ou ligeiramente aumentada. Nas células miocárdicas, como na musculatura lisa aórtica, foi encontrado um aumento da atividade de $Ca^{2+} - Mg^{2+}$ ATPase e diminuição (em 40-60%) da concentração de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático mostrando, assim, que a regulação e o transporte transmembrana de cálcio também estão envolvidos⁵.

Observações feitas nas membranas eritrocíticas em SHR e HE⁷ levaram ao conceito de que alterações da permeabilidade das membranas celulares podem ser um fenômeno geral em animais com hipertensão

Trabalho realizado no Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

* Professor-Assistente-Doutor do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

** Professor- Livre-Docente do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

espontânea. Mas em SHRs (e outras formas de hipertensão como HE), não foram encontradas alterações das concentrações eletrolíticas plasmáticas de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} porém o volume plasmático era reduzido¹⁰.

Alterações funcionais das membranas celulares em SHR e HE podem ser consequência de defeitos primários ou de sobrecarga crônica. Para avaliação da etiologia de SHR e HE hereditária dependentes vários estudos têm sido feitos em diferentes idades. Em HE e SHR há tendência para evolução de hipertensão já nos primeiros estágios da vida mesmo antes do aparecimento de manifestações de pressão aumentada. Observa-se um aumento da sensibilidade dos vasos a estímulos vasoconstritores que precedem as alterações morfológicas⁹. A aumentada reatividade vascular, sendo geneticamente determinada, não deve ser um fenômeno estritamente isolado; é possível que existam também alterações na permeabilidade das membranas no miocárdio e músculo esquelético o que pode ser avaliado pelo perfil eletrolítico tecidual.

Estudando a distribuição eletrolítica no miocárdio e músculo esquelético de ratos normo (NWR) e hipertensos (SHR), em diferentes idades, o objetivo do presente estudo foi o de verificar: 1) existem variações específicas nas concentrações catiônicas em ratos espontaneamente hipertensos, independentemente da idade; variações encontradas em jovens (J) e adultos (A) SHR em comparação com animais (NWR) de mesma idade seriam um indicador para fenômenos primários ou geneticamente determinados; 2) se em SHR adultos o perfil eletrolítico do miocárdio diferir muito do perfil encontrado na musculatura esquelética poder-se-ia deduzir que isso refletiria uma adaptação do miocárdio à hipertensão associada à hipertrofia ventricular.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados ratos Wistar machos, normotensos (NWR) e com hipertensão espontânea (SHR) do tipo N/

Epm. Os animais foram divididos em 4 grupos: 1) 16 animais NWR com 14-6 semanas de vida e peso médio de $140 \pm 8\text{g}$ (jovens); 2) 15 animais NWR com 19-21 semanas de vida e peso médio de $190 \pm 10\text{g}$ (adultos); 3) 14 animais SHR com 14-16 semanas de vida e peso médio e $156 \pm 9\text{g}$ (jovens); 4) 14 animais SHR com 19-21 semanas de vida e peso médio $240 - 19\text{g}$ (adultos).

Após anestesia com éter sulfúrico e sacrifício foram obtidas amostras da musculatura esquelética (gastrocnêmio) e do miocárdio (parte apical contendo 2/3 da amostra ventrículo esquerdo e 1/3 ventrículo direito).

Para tratamento das amostras obtidas e análise dos eletrólitos procedeu-se à: determinação do peso úmido tecidual; secagem (100°C durante 24 horas em estufa); determinação do peso seco tecidual; incineração (lentamente até 800°C ; manutenção em 800°C durante 30 minutos); acidificação com HCl sob calor durante 12 horas; diluição das amostras em água deionizada para 25-400 vezes, de acordo com a adaptação às curvas de solutos-padrão; análise de magnésio (Mg^{2+}), cálcio (Ca^{2+}), Zinco (Zn^{2+}), sódio (Na^+) e potássio (K^+) em espectrofotômetro de absorção atômica; leitura dos resultados em absorbância; cálculo dos resultados com base em reta de regressão linear, obtida de leitura de amostras de solutos-padrão (0,1-2 ppm), levando em consideração o fator de diluição e o peso úmido da amostra de tecido para obtenção da concentração iônica (mmoles) por grama de tecido úmido; análise estatística com significância de 1-5% usando-se o teste "t" não pareado de Student.

RESULTADO

As concentrações de água e eletrólitos em miocárdio e músculo esquelético de animais jovens e adultos SHR e NWR apresentaram os seguintes resultados (fig. I e tab. I).

TABELA I - Concentrações catiônicas (em mmoles/g peso úmido) e porcentagem hídrica tecidual do miocárdio e do músculo esquelético em animais jovens e adultos, normo (NWR) e hipertensos (SHR).

mmoles/g peso úmido	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Zn^{2+}	Na^+	K^+	H_2O (%)
Miocárdio						
Jovens						
NWR	$6,4 \pm 2,0$	$14,3 \pm 3,7$	$0,31 \pm 0,09$	$39,0 \pm 10,9$	$26,4 \pm 9,5$	$78,0 \pm 3,3$
SHR	$5,0^* \pm 2,8$	$18,7 \pm 4,4$	$0,24 \pm 0,13$	$49,5 \pm 8,3$	$58,7^* \pm 7,6$	$78,0 \pm 1,3$
Miocárdio Adultos						
NWR	$10,8^* \pm 2,3$	$14,5 \pm 3,1$	$0,40 \pm 0,13$	$73,2^* \pm 9,8$	$12,3^* \pm 3,1$	$78,4 \pm 1,3$
SHR	$6,3 \pm 1,5$	$5,8^* \pm 1,4$	$0,55^* \pm 0,07$	$51,9^* \pm 7,5$	$10,5 \pm 2,2$	$82,2^* \pm 2,0$
Músculo esquelético						
Jovens						
NWR	$6,7 \pm 2,0$	$13,8 \pm 3,0$	$0,17 \pm 0,09$	$41,0 \pm 9,4$	$31,6 \pm 2,9$	$75,9 \pm 2,5$
SHR	$4,5 \pm 1,6$	$17,0 \pm 3,3$	$0,39^* \pm 0,1$	$48,4 \pm 10,1$	$50,7^* \pm 8,9$	$76,0 \pm 1,1$
Músculo esquelético Adultos						
NWR	$9,7^* \pm 2,1$	$10,6 \pm 2,1$	$0,3 \pm 0,08$	$60,8 \pm 9,1$	$17,9^* \pm 3,9$	$75,4 \pm 1,4$
SHR	$5,0^* \pm 1,1$	$7,3^* \pm 1,0$	$0,7^* \pm 0,1$	$60,2 \pm 5,0$	$31,3^* \pm 5,1$	$78,5^* \pm 0,5$

$P < 0,05$

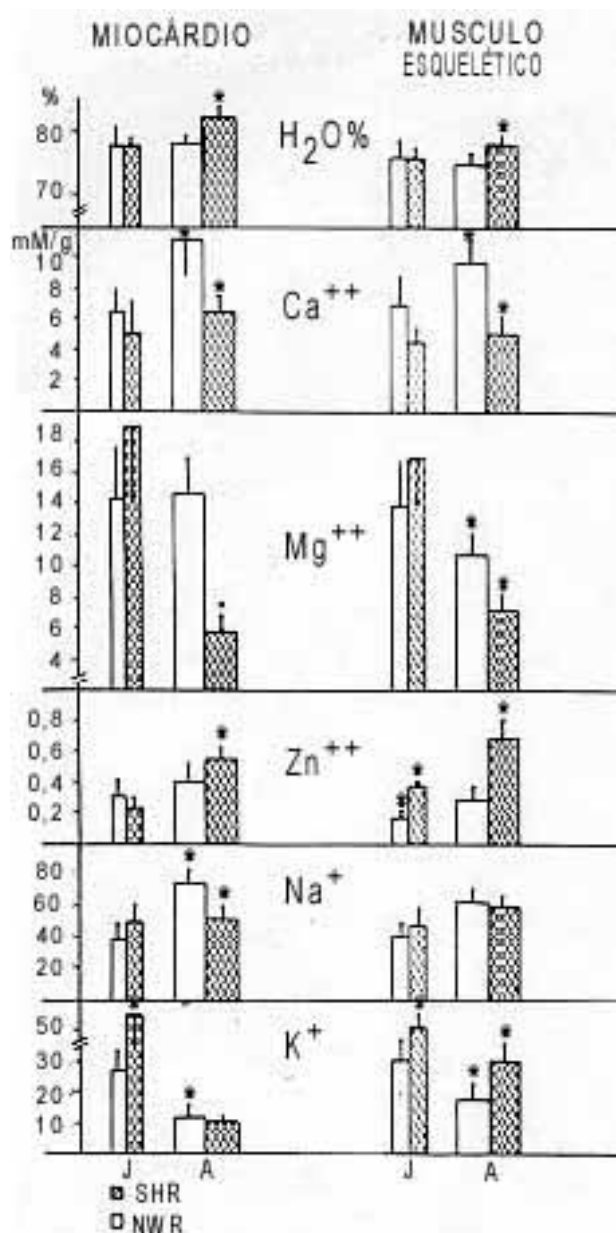


Fig. 1 - Percentagem hídrica tecidual e concentrações cationicas (em mMol/g/peso úmido) de Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺, Na⁺ e K⁺, do miocárdio e do músculo esquelético, em animais jovens (J) e adultos (A), normotensos (NWR) e hipertensos (SHS).

H₂O - retenção no miocárdio e músculo esquelético em animais adultos SHR.

Ca²⁺ - em adultos NWR, o miocárdio e músculo esquelético contém mais Ca²⁺ que o grupo jovem; Ca²⁺ está presente em menor concentração em ambos os tecidos de ratos adultos SHR, enquanto os jovens SHR apresentaram já uma tendência para diminuição do Ca²⁺ tecidual.

Mg²⁺ - em adultos SHR foi encontrada menor concentração no miocárdio e no músculo esquelético; os jovens SHR contêm (embora não significativo) mais Mg²⁺ nos tecidos que os jovens NWR.

Zn²⁺ - no músculo esquelético de ratos SHR jovens e adultos e no miocárdio de SHR adultos foi encontrada maior concentração de Zn²⁺ que em ratos NWR.

Na⁺ - os animais adultos NWR apresentam maior concentração de sódio em miocárdio quando comparados com jovens NWR e com adultos SHR.

K⁺ - os jovens tanto NWR como SHR quando comparados com os animais adultos apresentam maiores concentrações de K⁺ no miocárdio e no músculo esquelético; o músculo esquelético dos animais SHR independentemente da idade contém mais K⁺ que o mesmo tecido de animais NWR enquanto que no miocárdio esse aumento só é verificado no grupo jovem. Em um estudo comparativo têm-se os seguintes resultados:

Adulto NWR x Jovens NWR - O miocárdio e o músculo esquelético de adultos NWR contém mais Ca²⁺ e menos K⁺ que os tecidos jovens; o miocárdio de adultos contém também mais Na⁺, enquanto que o músculo esquelético contém menos Mg²⁺ e K⁺.

Adulto SHR x Jovens SHR - O miocárdio e o músculo esquelético de adultos SHR apresentaram retenção de água, redução de Mg²⁺ e K⁺ e aumento das concentrações de Zn²⁺.

Jovens SHR x Jovens NWR - O miocárdio e o músculo esquelético dos ratos SHR jovens contém mais K⁺; há um aumento não significativo de Mg²⁺ e reduzida concentração de Ca²⁺, também não significativo; há concentração aumentada de Zn²⁺ apenas no músculo esquelético.

Adultos SHR x Adultos NWR - O miocárdio e o músculo esquelético dos animais SHR adultos contém mais água menos Ca²⁺ e Mg²⁺ e mais Zn²⁺; no miocárdio de SHR há menor concentração de Na⁺ enquanto no músculo esquelético há maior concentração de K⁺.

Nos animais adultos SHR os perfis eletrolíticos do miocárdio e do músculo esquelético são semelhantes em relação à água, Ca²⁺, Mg²⁺ e Zn²⁺ enquanto a redução de Na⁺ observada no miocárdio não aparece no músculo esquelético, assim como a retenção de K⁺ em músculo esquelético não é vista no miocárdio.

No miocárdio e no músculo esquelético de animais jovens SHR, há maiores concentrações de K⁺ ao lado de discreta retenção de Na⁺ e Mg²⁺ e ligeira queda nos níveis de Ca²⁺. Nesses animais foi observada também maior concentração de Zn²⁺ no músculo esquelético.

$$\text{Quocientes } \frac{K^+}{Na^+} \text{ e } \frac{Na^+ \times K^+}{Ca^{2+} \times Mg^{2+}}$$

Parâmetros da homeostase eletrolítica.

Ambos os quocientes indicam (fig. 2) que no miocárdio há discretamente maiores variações entre grupos jovens e adultos, independente da condição de

normo ou hipertensão. O quociente $[K^+]/[Na^+]$ é bem menor nos grupos de animais adultos (A) tanto no miocárdio como no músculo esquelético em consequência de menores concentrações de potássio nos tecidos desses animais. Nos animais jovens (J) o maior quociente reflete concentrações teciduais menores de sódio e maiores de potássio. Não há importantes diferenças nesse parâmetro entre os grupos normo (NWR) e hipertensos (SHR) nem no miocárdio, nem no músculo esquelético.

DISCUSSÃO

Animais adultos SHR apresentaram maior peso corporal que os NWR da mesma idade como já foi observado e esse maior peso deve estar relacionado a retenções hídricas teciduais¹⁰. Também confirmou-se a retenção líquida no miocárdio e no músculo esquelético e conforme já foi observado em parede de artéria renal de indivíduos com hipertensão essencial (HE)⁴ e em fibras da musculatura lisa arterial de ratos SHR¹². Não se observou maior peso corporal nem retenção hídrica tecidual em animais SHR - jovens. Nos animais SHR - adultos estas variações foram acompanhadas de significantes alterações eletrolíticas no miocárdio (maior concentração de cálcio, magnésio e sódio) e no músculo esquelético onde, ao lado dessas variações com exceção do sódio que não mostrou alteração, há significativo aumento da concentração de potássio.

A captação tecidual de potássio é regulada pelas catecolaminas circulantes. Em SHRs, a concentração plasmática de catecolaminas é aumentada e associada à maior excreção urinária de metabólitos adrenérgicos^{10,13}. Isso poderia explicar que no miocárdio e músculo esquelético de jovens SHRs as concentrações de potássio são significativamente maiores, indicando uma acentuada atividade catecolamínica. Segundo Pfeffer¹⁴ ratos jovens SHR apresentam um estado cardiovascular hipercinético. Também em adultos SHRs a atividade catecolamínica deve persistir e ser responsável pela alta concentração de potássio no músculo esquelético. Esse fenômeno não foi observado no miocárdio de SHRs adultos provavelmente devido à depleção tecidual de potássio sob condições de sobrecarga ventricular.

Alterações da homeostase catiônica tecidual podem também ser detectadas usando o quociente K^+ / Na^+ como indicador indireto para a atividade $Na^+ - K^+ ATPase$. A atividade da $Na^+ - K^+ ATPase$ está aumentada na aorta e nas artérias de SHRs¹⁰. Os resultados aqui apresentados mostram altos valores do quociente em animais jovens e baixos valores em animais adultos para o miocárdio e o músculo esquelético em ambos os grupos analisados (NWR e SHR). Se um valor alto do quociente indica maior atividade $Na^+ - K^+ ATPase$ (favorecendo a depleção de sódio e a entrada de potássio nas células), pode-se inferir que em animais jovens há maior atividade enzimática nas membranas celulares. Em animais adultos essa atividade enzimática parece ser reduzida, principalmente no miocárdio.

Na relação dos quatro cátions, $[Na^+] \times [K^+] / [Ca^{2+}] \times [Mg^{2+}]$ os quocientes se comportam de forma semelhante, isto é, foram maiores em jovens e menores em adultos, com exceção do músculo esquelético de adultos SHRs. Mas parece ser de maior importância o fato de que os quocientes são maiores em SHRs devido à redução do produto $[Ca^{2+}] \times [Mg^{2+}]$. No músculo

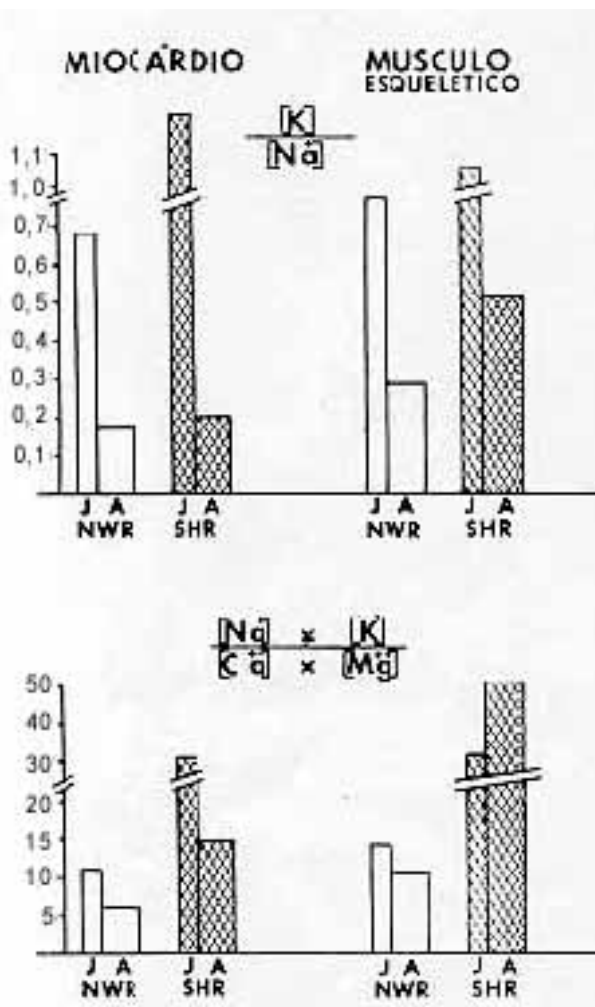


Fig.2 - Quocientes $[K^+]/[Na^+]$ e $[Na^+] \times [K^+]/[Ca^{2+}] \times [Mg^{2+}]$ em animais jovens (J) e adultos (A) normotensos (NWR) e hipertensos (SHR) do miocárdio e do músculo esquelético.

Diferenças entre as concentrações eletrolíticas obtidas de animais NWR e SHR são encontradas no quociente $[Na^+] \times [K^+] / [Ca^{2+}] \times [Mg^{2+}]$ apresentando os SHRs quocientes maiores independentemente da idade. O aumento do quociente é principalmente determinado pela diminuição do produto $[Ca^{2+}] \times [Mg^{2+}]$. Um nítido aumento foi encontrado no músculo esquelético de SHRs onde em animais jovens o produto $[Na^+] \times [K^+]$ está aumentado e nos animais adultos o produto $[Ca^{2+}] \times [Mg^{2+}]$ está reduzido.

esquelético, onde o produto $[Na^+][Mg^{2+}]$ também é significativamente reduzido, o produto $[Na^+ \times K^+]$ está aumentado em animais jovens e adultos, enquanto o mesmo produto obtido das concentrações de Na^+ e K^+ do miocárdio em SHRs adultos está reduzido em comparação com NWRs o que pode ser interpretado como sinal de adaptação do miocárdio à sobrecarga. O músculo esquelético que não tem necessidade de adaptação às condições cardiocirculatórias da hipertensão, permanece com alta concentração de potássio e sem perda (ou depleção) de sódio.

Em SHRs parece ser de menor importância a atividade plasmática do sistema renina-angiotensina¹⁰, enquanto na hipertensão essencial (HE) verifica-se a existência de dois grupos distintos: HE com alta e HE com baixa atividade renina plasmática. O aumento da concentração plasmática de magnésio é considerado um fator estimulante para liberação de renina¹⁵. A depleção tecidual de magnésio observada no miocárdio e músculo esquelético de adultos SHRs poderia interferir com a liberação de renina agindo o magnésio diretamente sobre as células granulares - justa-glomerulares. A concentração de cálcio intracelular é também determinante para a liberação de renina: assim, a reduzida concentração de cálcio intracelular é um fator estimulante.

Alterações da homeostase catiônica de SHRs com reduzidos níveis de cálcio e magnésio em miocárdio e músculo esquelético podem possivelmente interagir na liberação de renina e, conseqüentemente alterar a atividade do sistema renina-angiotensina. O magnésio tecidual aumentado em animais jovens e reduzido em animais adultos, principalmente em SHRs, deve refletir uma evolução idade-dependente nos primeiros estágios da vida, quando ainda não há aumento da pressão arterial não há queda ou depleção do magnésio tecidual. Baixa absorção de cálcio¹⁶, assim como uma deficiência nutricional de magnésio¹⁷ estão envolvidas na evolução da hipertensão. A primeira suspeita de que estes e outros fatores estão envolvidos parte da observação de que a população em "soft water" - áreas carentes em sais minerais vive sob maior risco de doenças cardiovasculares¹⁸. Em SHRs jovens, uma suplementação dietética de cálcio atenuou a evolução para hipertensão¹⁹. Essa observação é explicada pelo aumento de cálcio extracelular ao nível da musculatura lisa vascular, tendo um efeito estabilizante das membranas e modificando o tono da musculatura lisa devido a variações da atividade $Na^+ K^+$ - ATP-ásica. Mas independentemente da oferta de cálcio, nesses mesmos animais (SHRs) encontrou-se no soro, um baixo teor de cálcio iônico simultaneamente com uma alta concentração de hormônio da paratiróide (PTH) associada a uma maior excreção urinária de cálcio.

No presente modelo a hipertensão geneticamente determinada pode ser relacionada com as variações das concentrações de cálcio (diminuição) e de zinco (aumento) no miocárdio e no músculo esquelético de animais jovens

e adultos. As concentrações aumentadas de zinco nos tecidos estudados de SHRs levanta a hipótese de um provável envolvimento de metaloenzimas zinco-dependentes na cinética da hipertensão. Entre as muitas metaloenzimas conhecidas, poderiam ser consideradas como as mais prováveis, a lacto-deidrogenase no músculo esquelético, o fosfatase alcalina e a carboxipeptidase (quininase II, enzima conversora da angiotensina I). A retenção de zinco tecidual observada em ratos SHR poderia diminuir o zinco circulante. Essa hipótese está confirmada zinco diminuído no plasma (junto com cádmio aumentado) foi encontrado em hipertensão²⁰. Também uma diminuição de zinco circulante interage com a formação de tecido colágeno²¹, que está aumentado na aorta e nas artérias de SHRs²².

Os diferentes mecanismos (neurohormonais, enzimáticos, etc.) que participam na manifestação e na regulação da hipertensão são considerados comparáveis em ratos com hipertensão espontânea e em seres humanos com hipertensão essencial²³; esses são provavelmente responsáveis pela distribuição eletrolítica semelhante no miocárdio e no músculo esquelético conseqüentemente às variações na permeabilidade transmembrana.

SUMMARY

To study the cationic concentrations (Ca^{2+} , K^+ and Na^+) in the myocardium and skeletal muscle, and analyse factors that an genetically determined, age-dependent and adaptable variations as to electrolyte distribution we used normotensive (NWR) and spontaneously hypertensive (SHR) rats of different ages a younger group (J) 14-16 weeks and adults (A) 19-21 weeks old. The cationic tissue concentrations (in mmol/g wet weight) were obtained, by atomic absorption spectrophotometry. There was no significant difference in the cationic distribution in myocardial and skeletal muscle. The tissue samples from the younger rats contained a lower concentration of calcium, zinc and sodium, but a higher concentration of magnesium and potassium. The behaviour of the K^+/Na^+ quotient was also age-dependent- greater in young and lower in adult animals possibly related to the (diminished?). $Na^+ K^+$ ATPase activity in the myocardium of both (NWR and SHE) experimental groups. The homeostatic quotient $\frac{Na^+ \times K^+}{Ca^{++} \times Mg^{++}}$

is increased in SHRs mainly in the skeletal muscle, as a consequence of an elevated $Na K$ product in the younger age group; in the adult animals the greater homeostatic quotient is the result of a reduced $Ca^{2+} \times Mg^{2+}$ product. Comparing the NWR with the SHR animals, we found a significant retention of water in the tissues. The myocardium and skeletal muscle of the adult SHR had a higher zinc and lower calcium concentration than the NWRs. The younger SHR animals also had a very similar distribution of

zinc and calcium; these variations seems to be genetically determined. In the myocardium of SI IR there was Na^+ and K^+ depletion which did not occur in the skeletal muscle; this observation may be interpreted as a sign of the myocardial adaptation (hypertrophy) to a higher peripheral resistance (after load). Tissue concentrations of magnesium high in young and low in adult animals seem to be age-dependent.

REFERÊNCIAS

- Hochrein, H.; Nagano, M. - Elektrolytkonzentrationen und Enzymaktivitäten in Myocard in Abhängigkeit von der Druck und Volumenbelastung des Herzens. Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 28. Tagg. Darmstadt 1963, Seite 454.
- Hochrein, H. - Herzinsuffizienz und Myokardstoffwechsel. Arzneimittel-Forschung. 14. Beiheft. Editio Cantor Kg. Aulendorf: wurt, 1965
- Hallböck-Nordlander, M.; Ludin, S. - Cardiovascular reactions in young spontaneously hypertensive rats. In: Onesti, G.; Kim, K. E. (ed. - Hypertension in the Young and the Old. New York, Grune and Stratton 1981. Cap. 5e P. 107.
- Tobian, L.; Binion, J. T. - Tissue cations and water in arterial hypertension. Circulation, 5: 754, 152.
- Pammani, M. B.; Clough, D. L.; Haddy, F. J. - Na^+ K^+ pump activity in tail arteries of spontaneously hypertensive rats. Jpn. Heart. J. 20 (Suppl.): 228, 1979.
- Aoki, K.; Ikeda, N.; Yamashita, K.; Tatzumi, K.; Sato, J.; Hotta, K. - Cardiovascular contraction in spontaneously hypertensive rat: Ca^{2+} interaction of myofibrils and subcellular membrane of heart and arterial smooth muscle. Jpn. Circ. J. 38: 1115, 1974.
- Postnov, Yu, V.; Orlov, S.; Glulak, P.; Shevachenko, A. - Altered permeability of the erythrocyte membrane for sodium and potassium in spontaneously hypertensive rats. Pfluegers Arch. 365: 257, 1976.
- Postnov, Yu, V.; Orlov, S. N.; Shevachenko, A.; Adler, A. M. - Altered sodium permeability, calcium binding and Na^+ K^+ ATPase activity in the red blood cell membrane in essential hypertension-Pfluegers. Arch. 371: 263, 1977.
- Phelan, E. L.; Simpson, F. O. - Genetic hypertension in the rat. In: Onesti, G.; Kim, K. E. (ed.) Hypertension in the Young and the Old- New York Grune and Stratton. 1981, Cap. 4. p.96.
- Yamori, Y. - The SHR model and its relation to human essential hypertension. In Sleight, P.; Freis, E. D. (ed) In: Cardiology Hypertension. Londres Butterworths Scientific 1982. p. 56.
- Chiang, B. N.; Pelman, L. V.; Epstein, F. V. - Over weight and hypertension. Circulation 39: 403, 1969.
- Chrysant, S. G. - Effects of high salt intake and meclofenamete on arterial pressure and renal functions in the spontaneously hypertensive rat. clinical Science. 57: 251, 1979.
- Philipp, T.; Distler, A.; Cordes, U. - Sympathetic nervous system and blood pressure control in essential hypertension, Lancet. 2: 959, 1978
- Pfeffer, M. A.; Fröhlich, E. D.; Pfeffer, J. M.; Weiss, K. - Pathophysiological implications of the increased cardiac out put of young spontaneously hypertensive rats. Circ. Res. 34, 35 (Suppl 1): 235, 1974.
- Keeton, T. K.; Campbell, W. B. - Control of renin release and its alterations by drugs. In: Antonaccio, M. (ed). Cardiovascular Pharmacology II. New York Raven Press, 1984. p. 65.
- Parrott-Garcia, M. P. H.; McCarron, D. A. - Calcium and hypertension. Nut. Rev. 42: 205, 1984.
- Altura, B. M.; Altura, B. T.; Gebrewold A.; Ising, H.; Gunther, T. - Magnesium deficiency and hypertension. Correlation between magnesium deficient diets and microcirculatory changes in situ-Science. 223: 1315, 1984.
- Ziegler, R. - Influence of calcium balance and rarer ions in hypertension. In: Rosenthal, J. (ed) - Arterial Hypertension. New York Springer Verlag 1982, Cap.12. p.161.
- Mc Carron, D. A.; Young, N. N.; Ugoretz, B. A.; Krutzik, S. - Disturbances of calcium metabolism in the spontaneously hypertensive rat. Hypertension 3: (Suppl. I) 162. 1981.
- Thind, G. S.; Fischer, G. M. - Plasma cadmium and zinc in human hypertension. Clin. Sci. 101. Med. 51: 483, 1976.
- Mc Clain, P. E. - Influence of zinc deficiency on synthesis and crosslinking of rat skin collagen. Biochemica et Biophysica. Acta, 304: 457, 1973.
- Yamori, Y. - Development of the spontaneously hypertensive rat (SHR) of various spontaneous rat models and their implications. In: Jong, W- (ed v - Handbook of Hypertension-Experimental and Genetic Models of Hypertension. Amsterdam, Eksevier, 1984, vol. 4. p.224.
- Folkew, B - Central neurohormonal mechanisms in spontaneously hypertensive rats compared with human essential hypertension. Clin. Sci. Mol. Med. 48 (Suppl. 2): 205, 1975.