

Ascorbic Acid가 自發性 高血壓白鼠의 血壓에 미치는 影響

漢陽大學校 醫科大學 生理學教室

尹 亨 九 · 辛 弘 基 · 金 基 淳

=Abstract=

Effect of Ascorbic Acid on the Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats

Hyung Koo Yoon, Hong Kee Shin and Kee Soon Kim

Department of Physiology, School of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

The present study was undertaken to investigate the effect of ascorbic acid on the blood pressure of SHR in established phase. Twenty SHR at age of 23 weeks were divided into two groups; The control group and the ascorbic acid group in which 3 mg/kg/day ascorbic acid was orally administered for 10 weeks. The results obtained were as follows;

- 1) In the control group the systolic pressure(192.7 ± 4.2 mmHg at 0 week) tended to increase gradually throughout the entire experimental period.
- 2) In the experimental group the systolic pressure(193.5 ± 3.5 mmHg at 0 week) was generally lower as compared with that of control group. A significant difference in the blood pressure was observed between two groups at 3rd and 4th week of experimental period.

Though it is impossible from the result of present study to elucidate the exact mechanism of blood pressure lowering effect of ascorbic acid, it is inferred that ascorbic acid may exert its effect at the vascular walls.

서 론

고혈압증은 본태성 고혈압증과 이차성 고혈압증으로 대별할 수 있는데 순환계, 신경계, 내분비계 및 신장 등이 기질적 및 기능적 이상에 의하여 초래되는 이차성 고혈압증은 그 원인을 제거해주면 혈압은 일반적으로 정상수준으로 복귀되는 것이 상례이나 전고혈압증의 80~85%를 차지하는 본태성 고혈압증의 경우에는 아직 그 성인조차 불명하여 이의 근원적인 치료는 아직도 난제로 남아 있다.

1934년 Goldblatt 등¹⁾에 의하여 동물의 신동맥을 협착시킴으로써 신성고혈압증을 유발할 수 있다는 연구가 보고되자 고혈압증 연구에는 일대 전기가 마련된 것으로 믿어졌다. 그후 실험적 고혈압증은 Goldblatt hypertension 외에도 aldosterone²⁾, deoxycorticosterone acetate(DOCA)³⁾ 및 다량의 식염투여⁴⁾에 의하여

서나 간뇌 및 연수등의 지속적인 전기자극⁵⁻⁷⁾에 의하여서도 유발될 수 있다는 사실이 알려졌다. 그러나 이상에서 열거한 실험적 고혈압증은 모두가 이차성고혈압증에 속하므로 사람에게서 발생율이 단연히 높은 본태성 고혈압증의 연구를 위하여서는 본태성 고혈압증의 동물모델의 개발이 절실히 요구되었던 것이다.

1954년 Alexander 등⁸⁾이 선택적으로 고혈압증을 지닌 혈통의 가토를 분리, 사육한데 이어 Smirk 와 공동 연구자들은⁹⁾ 유전성 고혈압증을 수반하는 혈통의 백서(Genetically hypertensive rat: GHR)의 분리에 성공하였으며, 또한 최근에 이르러 Okamoto 와 Aoki 는¹⁰⁾ 자연발생성 고혈압백서(Spontaneously hypertensive rat: SHR)의 개발에 개가를 올렸다. 이밖에도 유전성 고혈압 혈통의 백서로서 많은 연구자들의 관심을 모았던 종으로서는 Dahl 등¹¹⁾에 의하여 개발된 Brookhaven hypertension-sensitive type 와 Bianchi 등¹²⁾에 의하여 소개된 Milan hypertension strain(MHS) 등이

있는데 전자는 식염의 과잉섭취가 수반되는 조건하에서만 고혈압을 발생하는 특수성을 지니고 있으며, 후자는 근본적으로는 신성고혈압증의 변형으로 간주되어진다. 이상에서 열거한 고혈압 동물의 모델중 본태성 고혈압연구에 가장 이상적인 것은 역시 SHR 이라고 하겠다.

이러한 SHR 의 고혈압 발생과정을 보면 1) 생후 약 4주간의 정상혈압기 (prehypertensive phase), 2) 생후 약 5~10주에 걸쳐 혈압이 상승하는 고혈압발생기 (labile phase) 3) 생후 3~4개월이 지나면서부터 혈압이 크게 동요하지 않는 고혈압기 (established phase) 및 4) 이후 다시 혈압이 서서히 상승하는 악성기 (malignant phase) 등으로 나누어 진다¹³⁾. 이러한 SHR 에서 일어나는 고혈압이 사람의 본태성 고혈압과 완전히 동일한 발생기전에 의하여 일어난다고 속단할 수는 없으나 자연발생성 고혈압증의 성인을 구명하는 것은 바로 본태성 고혈압의 성인을 이해하는데 있어 첩경이라 할 수 있다.

1963년 Okamoto 와 Aoki¹⁰⁾에 의하여 SHR 이 개발된 이래 이들 동물에서 고혈압이 발생 및 유지되는 기전을 알고져 SHR 의 특성 및 고혈압발생과정에 영향을 미치는 요인들을 구명한 많은 연구^{13~19, 23)}가 이루어졌다. Okamoto²⁴⁾는 SHR 에서는 주로 시상하부에서 자율신경계의 기능상의 평형이 깨어지므로서 연수의 증압추추의 기능이 항진되거나 ACTH 및 TSH 의 분비 조절기능에 이상이 생겨 고혈압이 초래된다고 시사한 바 있다.

또한 Hallbäck¹⁵⁾은 SHR 에서는 유전성 소인과 깊은 관계가 있을뿐만 아니라 환경요인등에도 영향을 받는 중추신경계의 기능항진에 의하여 고혈압이 발생하며 그리고 이는 상승된 혈압에 의한 저항성 혈관의 구조상의 변화에 의하여 유지된다고 주장하였다.

Folkow 등¹⁷⁾은 SHR 에서 볼 수 있는 혈관저항의 증가는 저항성동맥의 수축증가나 병변을 고려에 넣지 않더라도 이들 혈관에 있어 근층이 두꺼워진 사실만으로도 충분히 설명이 된다고 하였다. 그리고 SHR 에서는 지방대사¹⁹⁾나 혈장내 유리지방산 및 triglyceride 의 fatty acid pattern 이 정상동물과는 다르다는 연구보고^{18, 20)}도 있다.

SHR 에서 고혈압이 발생하는 데는 유전적 소인이 중요시 되는 것도 사실이나 아직 그 성인의 전모는 밝혀지지 않고 있다. 그러나 이들 동물에서 고혈압증이 어떤 단일원인에 의하여서 일어나지는 않을 것이라는 데는 학자들의 의견이 일치되고 있다.

한편 Vitamine C 는 1930년대에 이르러 그 정체가 hexuronic acid 일 뿐만 아니라 antiscorbutic property 를 갖고 있다는 사실²⁵⁾이 밝혀지므로써 ascorbic acid (AA)라고도 불리우게 되었다. Ascorbic acid 는 특수한 약리작용을 갖고 있다고 하기 보다는 생체내에서의 각종 물질대사에 필요하며 이것이 결핍되면 빈혈을 위시하여 mental depression, 대사장애, 질병에 대한 저항성의 감퇴를 수반하는 괴혈병이 일어난다는 것은 잘 알려진 사실이다.

또한 다소의 상반된 주장도^{26~29)} 있으나 ascorbic acid 는 혈중 cholesterol 대사에 관여하여 atherosclerosis 를 경감시키거나 방지하는 효과를 확인하였다는 많은 연구보고^{30~35)}가 있다.

본 실험은 ascorbic acid 가 고혈압기에 있는 자발성 고혈압 백서 (SHR) 의 혈압에 미치는 영향을 조사하기 위하여 시행되었다.

실험재료 및 방법

실험동물로는 일정한 온도 ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) 하에서 사육한 생후 23주된 고혈압기 (established phase) 에 들어간 20마리의 SHR 을 성의구별없이 사용하였는데 이들을 각각 10마리씩 대조군과 ascorbic acid (AA) 투여군으로 나누어 실험하였다.

대조군에서는 정상사료 (군산 제일사료제품) 와 물만을 공급하였으며 AA 투여군에서는 체중 kg 당 3mg 의 ascorbic acid (米山藥品工業株式會社) 를 물에 녹여 매일 2회 10주간 뇨도 Catheter (No.3) 를 통하여 직접 위장내로 주입하였다.

모든 동물에서 혈압의 측정은 1, 2, 3, 4, 6, 8 및 10주에 실험동물을 37°C 의 항온실에 15분간 두었다가 일본 Ueda electronics 회사제 automatic blood pressure recorder (Model USM 105) 를 사용하여 꼬리에서 간접법으로 측정하였다.

연구결과

Ascorbic acid 가 SHR 의 혈압에 미치는 영향을 구명하고자 생후 23주가된 고혈압기에 들어간 SHR 에 매일 3 mg/kg 의 ascorbic acid 를 10주간 경구투여한 후 그 혈압 (수축기 동맥압) 의 변동상을 관찰, 비교하였던 바 표 1 및 2에서 보는바와 같은 결과를 얻었다.

대조군과 AA 투여군의 SHR 이 생후 23주 (O week) 가 되던날 본실험을 시작하였는데 그때 양군 동물의

Table 1. Blood pressure changes in control SHR group

Animal No.	Blood pressure(mmHg)							
	Time in week							
	0	1	2	3	4	6	8	10
1	179	181	179	188	178	184	202	195
2	183	176	182	197	186	187	194	188
3	185	184	182	195	184	182	193	194
4	179	180	180	194	185	186	192	190
5	181	181	178	195	188	190	187	188
6	186	178	184	193	183	187	194	195
7	208	212	202	204	208	220	210	220
8	207	210	205	205	210	215	215	222
9	212	205	205	212	210	213	210	220
10	207	207	205	205	214	215	217	222
Mean±SE	192.7±4.2	191.7±4.3	190.2±3.7	199.8±3.3	194.6±4.2	197.9±4.7	201.4±4.4	203.4±4.6

* All values are mean systolic pressure±SE

Table 2. Effect of ascorbic acid administration(3mg/kg) on the blood pressure of SHR in established phase

Animal No.	Blood pressure(mmHg)							
	Time in week							
	0	1	2	3	4	6	8	10
1	185	175	170	175	174	183	181	182
2	185	173	172	180	172	187	184	184
3	185	173	171	177	172	184	182	181
4	182	175	172	178	174	180	187	193
5	188	174	173	180	173	183	181	185
6	183	175	172	181	172	182	189	182
7	205	198	195	196	195	205	198	205
8	207	208	210	210	210	210	210	220
9	210	207	208	208	205	212	212	218
10	205	210	216	210	205	210	200	217
Mean±SE	193.5±3.5	186.8±5.4	185.8±5.6	189.5±3.1**	185.2±4.9**	193.6±4.1	192.4±3.5	196.7±4.9

* All values are mean systolic pressure±SE

** P<0.05(as compared with experimental control)

혈압은 각각 192.7±4.2 mmHg 및 193.5±3.5 mmHg로서 양군간에는 대차가 없었다. 그후 대조군의 혈압은 다소의 기복을 보이면서 계속 서서히 상승하는 경향을 나타내므로써 이들 동물이 악성기에 들어가는 듯한 인상을 주었다. AA 투여군에서는 혈압의 변동이 역

시 경미한 기복을 보였으나 이군에서의 혈압변동은 대조군에 비하여서는 대체로 낮았으며 실험 3주 및 4주에서는 유의(p<0.05)한 차이를 보였다. 한편 10주간의 양군동물의 혈압변동상을 그림으로 보면 다음과 같다(Fig. 1참조).

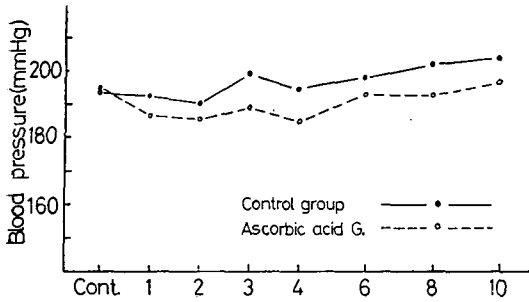


Fig. 1. Effect of ascorbic acid (3 mg/kg) on the blood pressure in SHR.

고 찰

1963년 Okamoto와 Aoki¹⁰⁾가 백서의 선택적 남매교배에 의하여 SHR을 개발하자 그간 침체했던 본태성 고혈압에 관한 연구는 드디어 본 계도에 오르게 되었다. 우선 연구자들의 관심은 SHR에서 고혈압이 발생되고 유지되는 기전을 구명하는데 집중되었다.

일찍 Okamoto는²⁴⁾ SHR에서는 평상시 시상하부 후위부의 흥분이 고조되어 있으며 결과적으로 뇌간, 교감신경계 및 부신수질의 기능이 항진된다고 하였는데 이러한 실험결과는 SHR에서 superior cervical sympathetic ganglion이나 시상하부의 신경핵등이 형태적으로 커져있고³⁷⁾ 이들 조직내의 acid phosphatase 및 monoamine oxidase의 활성이 증가되어 있다는 보고들^{36,38)}과 일맥 상통한다 하겠다.

또한 SHR에서는 교감신경차단제에 의하여 고혈압 발생이 지연될 뿐만 아니라³⁹⁾ 고혈압기의 혈압이 강하한다는 보고¹⁴⁾와 시상하부의 파괴²⁴⁾나 시상하부와 뇌간 사이의 절단⁷⁾에 의하여 지속적인 혈압하강이 일어난다는 연구보고도 있다. Grobceker 등⁴⁰⁾은 생후 4주의 SHR에서 교감신경의 기능이 항진되어 있음을 확인할 수 있었다고 하였는데 이상의 연구결과 들은 모두가 SHR의 고혈압 발생 및 유지에 신경성 요인이 관여함을 강력히 시사하고 있다. 이러한 신경성 요인은 소위 시상하부-교감신경-혈관운동-부신수질계(hypothalamo-sympatho-vasomotor and/or-adrenomedullary axis)를 통하여 작용하는 것으로 믿어진다

또한 SHR에서는 압력수감기가 높은 혈압에 적응(baroreceptor resetting)하므로써 고혈압상태가 유지된다는 주장^{23,41)}도 있으며 식염과잉섭취^{39,55)}나 운동제한(immobilization)⁵⁴⁾에 의한 stress가 고혈압발생을

가속화한다는 견해도 있다. Okamoto²⁴⁾의 연구에 따르면 시상하부의 조절기능 실조는 역시 부신피질이나 갑상선의 기능항진도 초래한다고 한다. 이상의 연구결과들은 SHR에서의 고혈압 발생에는 시상하부-뇌하수체-부신피질 및 갑상선계(Hypothalamo-hypophyseoadrenocortical and/or thyroid axis)등도 관여됨을 시사한다.

한편 고혈압발생기에 있는 SHR에서는 심박수, 심박출량 및 혈류저항의 증가뿐만 아니라 좌심실의 비배^{22~24,42)}나 renin 활성도의 증가현상^{20,43)}이 나타나지만 점차 동물이 성장하여 고혈압기에 들어가면 심박수 심박출량 및 renin의 활성도등은 정상으로 회복되나^{20,21)} 높은 혈압에 대한 심맥관계의 적응현상에 의하여 증가된 혈관저항에는 아무런 변동이 없다^{13,15,17,44,45)}고 한다.

아직 SHR에서의 고혈압 발생이 전적으로 동맥경화에 기인된다는 실험적 근거는 제시된 바가 없으나 지방대사¹⁹⁾나 혈장내 유리지방산 및 triglyceride의 fatty acid pattern이 정상백서와는 차이가 있다는 보고¹⁸⁾도 있다.

한편 강력한 환원제인 ascorbic acid는 쉽게 산화되어 dehydroascorbic acid로 전환될 수 있으나 이러한 경우에도 비타민의 기능은 소실되지 않는다고 한다. 지금까지 알려진 ascorbic acid의 주요기능을 보면 collagen 등의 세포간물질의 생성촉진에 의한 vascular integrity의 유지⁴⁶⁾, 심부에 있는 정맥에서의 혈전생성의 방지⁴⁷⁾, 감기의 예방⁴⁸⁾, 지방 및 탄수화물 대사에 관여²⁵⁾ 등을 들 수 있으나 이러한 ascorbic acid의 생화학적인 작용기전은 역시 ascorbic acid가 강한 환원제로서나 peroxide의 source로 작용하기 때문이라고 믿어진다.

또한 ascorbic acid는 동물의 혈중 cholesterol 함량을 감소시키므로써 atherosclerosis를 지연 및 방지하는 효과^{30~35)}가 있다고 알려어져 오래전부터 소련에서는 관상동맥경화증 환자의 치료에 ascorbic acid의 투여를 추천하기에 이르렀다고 한다⁴⁹⁾. 그러나 그후에 이루어진 연구에서 정상동물이나 심지어 hypercholesterolemia에 있는 동물에서 ascorbic acid의 hypocholesterolemic effect는 관찰할 수 없었다는 보고^{26,27)}도 있다. 이 비타민의 결핍시는 cholesterol 대사에 이상이 생겨 결과적으로 혈중 cholesterol 농도가 상승된다는 점에는 연구자들의 견해가 일치되고 있다.

Ascorbic acid의 결핍시 혈중 cholesterol 농도가 상승되는 것은 cholesterol이 담즙산으로 전환되는 과

정에 차질이 생기거나 ascorbic acid-2-sulfate 가 되었다가 cholesterol sulfate 가 되어 체외로 배설되는 양이 감소되기 때문으로 믿어지고 있다.

Rutenberg⁵¹⁾ 등은 혈청 cholesterol 을 에스테르화시키는 효소로 믿어지는 LCAT (lecithin-cholesterol-acyl-transferase) 는 동맥벽으로부터 free cholesterol 을 제거하는데 있어서 중요한 작용을 한다고 시사한바 있다. 일반적으로 생체의 부신, 황체 및 교환에는 ascorbic acid 의 함량이 비교적 높다고 알려지고 있으나 mechanical stress 를 받는 동맥벽에는 ascorbic acid 의 극소적인 감소현상이 일어난다는 주장^{52, 53)}도 있다.

본 실험에서는 고혈압기에 들어간 생후 23주가 된 SHR 에 ascorbic acid 를 10주간 투여하여 이것이 혈압에 미치는 영향을 관찰하였던바 대조군에서는 실험 첫날(O week)에 192.7±4.2 mmHg 이던 혈압은 다소 진동을 하면서 서서히 상승하는 경향을 보였다. AA 투여군에서는 당초 193.5±3.5 mmHg 이던 혈압이 역시 약간의 기복을 보였으나 크게 상승하지는 않음을 볼 수 있었다. 이군의 혈압치를 대조군의 혈압치와 비교하여 보면 늘 낮은 경향을 보였지만 유의한 차이(p < 0.05)는 실험 3 및 4주에서만 볼 수 있다.

대조군에서 혈압이 진동함은 고혈압기에서 있을 수 있는 현상이며 그리고 10주까지 서서히 혈압이 상승함은 이들 동물이 악성기로 넘어가기 때문이라고도 풀이된다. AA 투여군에서 실험 3 및 4주에 유의하게 혈압의 상승이 억제됨은 분명한 사실이나 이러한 현상이 일어나는 정확한 기전은 본실험의 결과로 부터는 설명할 수가 없다. 그러나 SHR 에서 지질대사가 정상동물과는 다르며¹⁹⁾ 혈장내 유리지방산과 triglyceride 의 free fatty acid pattern 이 다르다는 사실^{18, 20)}과 고혈압이라는 mechanical stress 에 의하여 혈관벽에 극소적인 ascorbic acid 감소현상이 일어나 손상이 일어날 수 있다는 사실들^{52, 53)}을 감안할때 ascorbic acid 는 지질대사를 바로 잡고 혈관벽의 손상을 경감시키므로서, 혹은 hypocholesteremic effect 를 통하여 atherosclerosis 를 경감시키므로서 혈압상승 억제효과를 나타낸다고 설명할 수도 있다. 그러나 ascorbic acid 의 생체내에서의 작용이 완전히 밝혀져 있지 않으니 다른 대사계에 영향을 미치므로서 혈압상승을 억제할 수도 있는 가능성을 완전히 배제할 수는 없다.

결 론

Ascorbic acid 가 고혈압기에 들어간 SHR 의 혈압

에 미치는 영향을 구명하고자 생후 23주가 된 SHR 에 10주간 매일 3 mg/kg 의 ascorbic acid 를 경구투여한 후 그 혈압의 변동상을 관찰, 비교하였던바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대조군에서는 당초 192.7±4.2 mmHg 이던 수축기 동맥압이 약간의 기복은 있었으나 전실험기간을 통하여 서서히 상승되는 경향을 보였다.

2. Ascorbic acid 투여군에서는 당초 193.5±3.5 mmHg 이던 수축기 동맥압이 역시 경미하게 진동은 하였으나 대조군에 비하여서는 늘 낮았으며 실험 제 3 주와 4주에서는 유의한 차이(p < 0.05)를 보였다.

SHR 에서 ascorbic acid 가 혈압상승을 억제하는 기전을 본 실험의 결과만으로는 충분히 설명할 수는 없겠으나 이는 역시 중추신경계나 다른 대사계를 통하여서 보다는 말초혈관계를 통하여 일어나는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Goldblatt, H., J. Lynch, R.F. Hanzal and W. Summerville: *Studies on experimental hypertension. J. Exper. Med.*, 59:347, 1934.
- 2) Gross, F. and H. Schmidt: *Aldosterone overdose in the rabbit. Acta Endocrinologia*, 28: 46, 1958.
- 3) Selye, H., C.E. Hall and E.M. Rowley: *Malignant hypertension produced by treatment with deoxycorticosterone acetate and sodium chloride. Canad. M.A.J.*, 49:88, 1943.
- 4) Sapirstein, L.A., W.L. Brandt, and D.R. Drury: *Production of hypertension in the rat by substituting hypertonic sodium chloride solutions for drinking water. Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 73:82, 1950.
- 5) Hess, W.R.: *Stufen im aufbau der vegetativen Nervensystem. Schweiz. Med. Wochenschr.*, 77: 659, 1947.
- 6) Uvnäs, B.: *Central cardiovascular control, Handbook of physiology, Neurophysiology, Section I, Vol. II, p.1131, 1960.*
- 7) Yamori, Y.: *Hypothalamic hyper-and hypotension induced by destruction of the tubero-mammillary region in the rat. Jap. Cir. J.*, 31: 743, 1967.

- 8) Alexander, N., L.B. Hinshaw and D.R. Drury: *Development of a strain of spontaneously hypertensive rabbits. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 86:855, 1954.*
- 9) Smira, F.H. and W.H. Hall: Inherited hypertension in rats. *Nature(London), 182:727, 1958.*
- 10) Okamoto, K. and K. Aoki: *Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. Jap. Cir. J., 27:282, 1963.*
- 11) Dahl, L.K., M. Heine and L. Tassinari: *Effects of chronic excess salt ingestion: Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. J. Exper. Med., 115:1173, 1962.*
- 12) Bianchi, G., U. Fox and G.F. DiFrancesco: *Hypertensive role of the kidney in spontaneously hypertensive rats. Clin. Sci., 45:135, 1973.*
- 13) Hallbäck, M. and L. Weiss: *Mechanisms of spontaneously hypertension in rats. Med. Clin. North. Am., 61:593, 1977.*
- 14) Roba, J., G. Lambelin and A.F. De Schacpdrvyer: *Antihypertensive activity of four blocking agents in spontaneously hypertensive rats. Arch. Int. Pharmacodyn., 200:182, 1972.*
- 15) Hallbäck, M.: *Interaction between central neurogenic mechanisms and changes in cardiovascular design in primary hypertension. Acta. Physiol. Scand., (Suppl. 424):1, 1975.*
- 16) Yamori, Y. and K. Okamoto: *Acute fall of blood pressure by hypothalamomesencephalic separation in spontaneously hypertensive rats. Jap. Cir. J., 33:105, 1969.*
- 17) Folkow, B., M. Hallbäck, Y. Lundgren and L. Weiss: *Background of increased flow resistance and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats. Acta. Physiol. Scand., 80:93, 1970.*
- 18) Singer, P., S. Voigt, V. Moritz and R. Bauman: *The fatty acid pattern of triglycerides and FFA in serum of SHR. Atherosclerosis, 33:227, 1979.*
- 19) Iritani, N., E. Fukuda, Y. Nora and Y. Yamori: *Lipid metabolism in SHR. Atherosclerosis, 28:217, 1977.*
- 20) Koletsky, S., P. Shook and J. Rivera-Velez: *Lack of increased renin-angiotensin activity in rats with spontaneous hypertension. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 134:1187, 1970.*
- 21) Sen, S., R.C. Taraz, P.A. Khairallah and F.M. Burmpus: *Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Cir. Res., 35:775, 1974.*
- 22) Pfeffer, M.A. and E.D. Frohlich: *Hemodynamic and myocardial function in young and old normotensive and spontaneously hypertensive rats. Cir. Res., 32 & 33(Suppl.-1): 28, 1973.*
- 23) Pfeffer, M.A. and E.D. Frohlich: *Hemodynamics of spontaneously hypertensive rats: Effects of pressure elevation. Am. J. Physiol., 224:1066, 1973.*
- 24) Okamoto, K.: *Spontaneous hypertension in rats. Int. Rev. Exper. Path., 7:227, 1969.*
- 25) Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics. 4th edition, Macmillan, P: 1665, 1970.*
- 26) Samel, P. and O.B. Shalch: *Effect of vitamin C on serum cholesterol in patients with hypercholesterolemia and atherosclerosis. Circulation, 29:24, 1964.*
- 27) Peterson, V.E., P.A. Crapo, J. Weiniger, H. Ginsberg and J. Olefsky: *Quantification of plasma cholesterol and triglyceride levels in hypercholesterolemic subjects receiving ascorbic acid supplements. Am. J. Clin. Nutr., 28:584, 1975.*
- 28) Spittle, C.R.: *Atherosclerosis and vitamin C. Lancet, 2:1280, 1971.*
- 29) Anderson, J.T., F. Grande and A. Keys: *Dietary ascorbic acid and serum cholesterol. Fed. Proc., 17:468, 1958.*
- 30) Myasnikov, I.A.: *Effect of ascorbic acid, nicotinic acid and thiamine on cholesterolemia. Voенно-Morskoi Med. Akad. Leningrad, 8:140, 1947.*
- 31) Sokoloff, M., B. Hori, C.C. Saelhof, T. Wiz-

- olek and T. Imai: *Aging, atherosclerosis and ascorbic acid metabolism. J. Am. Geriat. Soc., 14:1239, 1966.*
- 32) Inagaki, C. and K. Oizumi: *Effect of ascorbic acid on cholesterol metabolism. Vitamin, 32:339, 1965.*
- 33) Catelli, P., M. Bignami, G. Bonati and M. Gofrini: *Changes in serum cholesterol and lipoproteins in subjects treated with vitamin C. Pathologica, 53:267, 1961.*
- 34) Krumdieck, C., and C.E. Butterworth: *Ascorbate-cholesterol-lecithin interactions: factors of potential importance in the pathogenesis of atherosclerosis. Am. J. Clin. Nutr., 27:866, 1974.*
- 35) Ginter, E., I. Kajaha and O. Nizner: *The effect of ascorbic acid on cholesterolemia in healthy subjects with seasonal deficit of vitamin C. Nutr. Metab., 12:76, 1970.*
- 36) Matsumoto, M.: *Jap. Cir. J., 31:1187, 1967.*
- 37) Fukushima, M.: *Jap. Cir. J., 32:485, 1968.*
- 38) Okamoto, K., R. Tabei, S. Nosaka, M. Fukushima, Y. Yamori, M. Matsumoto, H. Yamabe, T. Morisawa, Y. Suzuki and M. Tamegai: *Jap. Cir. J., 30:1483, 1966.*
- 39) Freis, E.D., D. Ragan, H. Pillsbury III and M. Mathews: *Alteration of the course of hypertension in the spontaneously hypertensive rats. Cir. Res, 31:1, 1972.*
- 40) Grobecker, H., M.F. Roizen, V. Weise, J.M. Saavedra and I.J. Kopin: *Sympathoadrenal medullary activity in young spontaneously hypertensive rats. Naure, 258:267, 1975.*
- 41) Nosaka, S. and S.C. Wang: *Carotid sinus baroreceptor function in the spontaneously hypertensive rat. Am. J. Physiol., 222:1034, 1972.*
- 42) Folkow, B., M. Hallbäck, Y. Lundgren and L. Weiss: *Structurally based increase of flow resistance in spontaneously hypertensive rats. Acta. Physiol. Scand., 79:373, 1966.*
- 43) Sen, S., R.R. Smeby and F.M. Bumpus: *Renin in rats with spontaneous hypertension. Cir. Res., 31:876, 1972.*
- 44) Wolinsky, H.: *Effects of hypertension and its reversal on the thoracic aorta of male and female rats. Cir. Res., 28:622, 1971.*
- 45) Wolinsky, H.: *Long-term effects of hypertension on the rat aortic wall and their relation to concurrent aging changes. Cir. Res. 30:301, 1972.*
- 46) Gore, I., T. Fujinami and T. Shirahama: *Endothelial change produced by ascorbic acid deficiency in guinea pigs. Arch. Path., 80:371, 1965.*
- 47) Spittle, C.R.: *Vitamin C and deep-vein thrombosis. Lancet, 2:199, 1973.*
- 48) Wilson, C.W.M. and H.S. Loh: *Common cold and vitamin C. Lancet, 1:638, 1973.*
- 49) Simonson, E. and A. Keys: *Research in Russia on vitamin and atherosclerosis. Circulation, 24:1239, 1961.*
- 50) Crawford, G.P.M., C.P. Warlow, B. Bennett, A.A. Dawson, A.S. Douglas, D.F. Kerridge and D. Ogston: *The effect of vitamin C supplements on serum cholesterol, coagulation, fibrinolysis and platelet adhesiveness. Atherosclerosis, 21:451, 1975.*
- 51) Rutenberg, H.L. and L.A. Soloff: *Possible mechanism of egress of free cholesterol from the arterial wall. Nature, 230:123, 1971.*
- 52) Willis, G.C. and Fishman: *Ascorbic acid content of human arterial tissue. Cana. Med. Assoc. J., 72:500, 1955.*
- 53) Saroja, N., V.R. Mallikarjuneswara and C.A. B. Clemetson: *Effect of estrogens on ascorbic acid in the plasma and blood vessels of guinea pigs. Contraception, 3:269, 1971.*
- 54) Yamori, Y., M. Matsumoto, H. Yanabe and H. Okamoto: *Augmentation of spontaneous hypertension by chronic stress in rat. Jap. Cir. J., 33:399, 1969.*
- 55) Barsanti, J.A., H.R.C. Pillsburg III and E.D. Freis: *Enhanced salt toxicity in the spontaneously hypertensive rat. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 136:565, 1971.*