

вальних заходів, спрямо-
ється при цьому захворю-

М

plasma substitute solution
lipid metabolism and the
ents on the model of ileus.
n of the lipid peroxidation
solution from the whey
londialdehyde in the liver
serum of blood.

Sciences

изме реологического и детоксика-
ин. оксикации, вызванной непро-
ии и переливания крови. - 1969. -

ивние механизмы торможения пе-
га крыс // Вопросы медицинской

9. Применение жировой эмульсии
спериментальной непроходимости
29-633.

й странгуляционной непроходимос-
мещения крови: Автореф. дис. ...

ла, 1985. - 247 с.

исного окисления мембранных ли-
.: Вопросы биохимии патологиче-

ргетический обмен: Учеб. пособие
82. - 272 с.

проперекисей липидов с помощью
некоторых продуктов перекисного
етоды биохимии. - М.: Медицина,

за острой непроходимости кишеч-
с.

лонового диальдегида с помощью
некоторых продуктов перекисного
етоды биохимии. - М.: Медицина,

Матеріал надійшов
до редакції 15.06.95

УДК 612.13:612.73+612.273-008.331.1

М.М.Ткаченко

Роль эндотеліну в скорочувальних реакціях судинних гладеньких м'язів гіпертензивних щурів

На изолированных полосках воротной вены крыс показано, что в развитии миогенных реакций сосудистых гладких мышц, наблюдающихся при растяжении сосудистой стенки, принимает участие эндотелин, выделяющийся из эндотелиоцитов и стимулирующий сокращение гладкомышечных клеток сосудов. У крыс с врожденной артериальной гипертензией выявлено значительное уменьшение стимулирующего влияния эндотелина-1 на сокращения сосудистых гладких мышц. В то же время, эффект ингибитора фермента, конвертирующего эндотелин, фосфорамидона - на ход кривой длина-сила полосок воротной вены гипертензивных крыс более существенно выражен, чем на контрольных препаратах. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение сосудистого тонуса у животных с врожденной артериальной гипертензией, наиболее вероятно, обусловлено вовлечением эндотелина.

Вступ

Важливу роль у виникненні артеріальної гіпертензії відіграють не лише функціональні особливості м'язових елементів судинної стінки, але і стан внутрішнього шару судин - ендотелію [4, 7-9]. Останнім часом показано, що ендотелій та біологічно активні речовини, які він вивільняє, беруть участь у регуляції судинного тонусу і формуванні судинних реакцій. До цих речовин відносяться вазодилаторні (простациклін, оксид азоту) і вазоконстрикторні речовини (ендотелін, тромбозит-активуючий фактор, ангіотензин II, тромбосан А2 тощо) [1, 6, 16, 17]. При гіпертензії, як і при інших патологічних станах (ішемія, реперфузійні пошкодження, атеросклероз, тромбоз тощо), відбувається зміна вмісту біологічно активних речовин ендотеліального походження, що безсумнівно впливає на судинну реактивність. При різних формах гіпертензії (ниркова, ДОК-сольова, коарктаційна та спадкова) спостерігається зменшення ендотелійзалежних дилаторних реакцій. У той же час, відмічається підвищення чутливості до вазоконстрикторних речовин [9]. При гіпертензії може ушкоджуватися судинний ендотелій і, тим самим, можуть змінюватися вазомоторні відповіді на гуморальні речовини. Пошкодження ендотелію може бути результатом дії механічних факторів таких, як підвищення перфузійного тиску, розтягування судинної стінки, збільшення напруги зсуву [4, 13]. Останнім часом все більшу увагу дослідників привертає участь ендотеліну у розвитку цього патологічного стану [7, 9].

Мета нашої роботи - з'ясування можливої участі ендотелінзалежного механізму в скорочувальних відповідях судинних гладеньких м'язів гіпертензивних шурів при їх розтягуванні.

Методика

Досліди виконані на ізольованих препаратах довжиною 4-6 мм та масою 2-3 мг ворітної вени та грудного відділу аорти шурів контрольної групи та лінії Окамото зі спадковою артеріальною гіпертензією. Судинні смужки вміщували у термостатовану перфузійну камеру об'ємом 1,0 мл, де їх піддавали пасивному розтягуванню силою 2-3 мН (препарати ворітної вени) та 7-12 мН (аортальні препарати) і витримували 30 хв. Судинні смужки перфузували нормальним розчином Кребса при 36,6-37 °С. Проведено три серії дослідів. В I серії вивчали залежність довжина - сила судинних гладеньких м'язів смужок ворітної вени шурів контрольної групи та зі спадковою артеріальною гіпертензією. В II серії - вплив ендотеліну-1 (10^{-9} моль/л), а в III - фосфорамідону ($3 \cdot 10^{-6}$ моль/л) - інгібітора ферменту, який конвертує ендотелін [11, 12] на скорочувальні відповіді судинних гладеньких м'язів при їх розтягуванні у контрольних і гіпертензивних шурів. Системний артеріальний тиск, який вимірювали неінвазивним методом у хвостовій артерії шурів, становив у нормотензивних тварин у середньому 110-120 мм рт.ст., а у спонтанно гіпертензивних - коливався від 160 до 190 мм рт.ст.

Скорочувальну активність гладеньких м'язів реєстрували за допомогою механоелектричного перетворювача типу 6МХІС у режимі, який був близьким до ізометричного. Судинні смужки ворітної вени піддавали дозованому розтягуванню силою 8-18 мН. За допомогою окулярного гвинтового мікрометра МОВ-1-15^х вимірювали довжину смужок. Розраховували площу поперечного перерізу; максимальну активну силу на одиницю площі поперечного перерізу (F_0), довжину м'яза, яка характерна для його максимального скорочення ($L_{\max}$). Для тестування судинної реактивності на препаратах грудного відділу аорти використовували ендотелінзалежний дилататор ацетилхолін [6] (10^{-7} моль/л). Зміни тонічного напруження гладеньких м'язів аорти визначали у відсотках за відношенням до заданого рівня їх активації (плато норадреналінової контрактури), який приймався за 100 %.

У дослідях використовували такі реактиви: ендотелін-1, фосфорамідон, ацетилхолін (фірми «Sigma»; США), норадреналін (фірми «Serva», ФРН).

Результати дослідження обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Додаткове розтягування смужок ворітної вени шурів зі спадковою артеріальною гіпертензією (вихідне розтягування 2-3 мН) силою 1-13 мН призводило до підвищення амплітуди фазних скорочень. При

збільшенні сили р гладеньких м'язів с відносно вихідного контрольної групи амплітуда фазних відносно вихідного ковою артеріальною вої амплітуда фаз тягування. Це свідт гладеньких м'язів д при цьому і відпов

Можливо при а лататорними та в підвищення судинн ня констрикторної той же час різко динних гладеньких тилхолін (рис. 2). якісно, тобто стак при гіпертензії ве телиєм оксиду аз викликають вазок

Раніше нами по динних гладеньких та вазоактивні ре телін), яким влас деньком'язових кл

Ендотелін-1 у к танну скорочуваль трольної групи шу збільшилася на 60 смужок розчином, умов аналогічної збільшення ампліт амплітуди скороче розтягування 5 м значення (див. ри шався високим пр судинного препара амплітуда скороче ендотеліном-1 гла відповісти більшим

На фоні пе гіпертензивних шу фазних скорочень ± 5 %. Однак до дотеліну не спри

і участі ендотелінзалежного
судинних гладеньких м'язів

тах довжиною 4-6 мм та
відділу аорти шурів кон-
спадковою артеріальною
у термостатовану пер-
піддавали пасивному роз-
рітної вени) та 7-12 мН
хв. Судинні смужки пер-
ри 36,6-37 °С. Проведено
лежність довжина - сила
ної вени шурів контроль-
гіпертензією. В II серії
в III - фосфорамідону
кий конвертує ендотелін
судинних гладеньких м'язів
пертензивних шурів. Сис-
ли неінвазивним методом
гормотензивних тварин у
нно гіпертензивних - ко-

ів реєстрували за допомо-
у БМХІС у режимі, який
і смужки ворітної вени
8-18 мН. За допомогою
15^x вимірювали довжину
перерізу; максимальну ак-
о перерізу (F_0), довжину
го скорочення (L_{max}). Для
тах грудного відділу аорти
ор ацетилхолін [6] (10^{-7}
ньких м'язів аорти визна-
нного рівня їх активації
приймався за 100 %.

ендотелін-1, фосфорамідон,
алін (фірми «Serva», ФРН).
і варіаційної статистики з

и шурів зі спадковою ар-
я 2-3 мН) силою 1-13 мН
фазних скорочень. При

збільшенні сили розтягування до 15 мН приріст амплітуди скорочень
гладеньких м'язів сягав максимальних значень і становив $170 \% \pm 12 \%$
відносно вихідного значення. Це відповідало L_{max} . На смужках шурів
контрольної групи L_{max} визначалося при силі розтягування 10 мН, а
амплітуда фазних скорочень при цій силі становила $+135 \% \pm 10 \%$
відносно вихідного значення (рис. 1). Таким чином, у тварин зі спад-
ковою артеріальною гіпертензією встановлено зміщення праворуч кри-
вої амплітуда фазних скорочень (у відсотках) - сила дозованого роз-
тягування. Це свідчить про те, що максимальна скорочувальна відповідь
гладеньких м'язів досягається при більшій силі розтягування. Збільшується
при цьому і відповідь гладеньких м'язів на дозоване розтягування.

Можливо при артеріальній гіпертензії порушується баланс між ди-
лататорними та констрикторними речовинами, що і призводить до
підвищення судинного тону. При гіпертензії спостерігається посилен-
ня констрикторної дії норадреналіну на аортальних смужках шурів, у
той же час різко зменшується амплітуда дилататорних відповідей су-
динних гладеньких м'язів на таку ендотелінзалежну речовину, як аце-
тилхолін (рис. 2). Іноді відповіді на ацетилхолін навіть змінюються
якісно, тобто стають констрикторними. Це можна пояснити тим, що
при гіпертензії встановлено зменшення вивільнення судинним ендотелієм
оксиду азоту (NO), збільшення синтезу простаноїдів, які
викликають вазоконстрикцію та зміну реакції на ендотелін-1 [9].

Раніше нами показано, що у розвитку скорочувальних реакцій су-
динних гладеньких м'язів при їх розтягуванні беруть участь ендотелій
та вазоактивні речовини ендотеліального походження (а саме ендотелін),
яким властива стимулююча дія на скорочення судинних гладеньком'язових клітин [2, 3].

Ендотелін-1 у концентрації 10^{-9} моль/л стимулюючи діє на спон-
танну скорочувальну активність гладеньких м'язів ворітної вени кон-
трольної групи шурів. Амплітуда фазних скорочень гладеньких м'язів
збільшилася на $60 \% \pm 4,5 \%$ на 15-й хвилині перфузії судинних
смужок розчином, який містив ендотелін-1. Прикладання за таких
умов аналогічної сили розтягування спричинювали більш значне
збільшення амплітуди скорочень гладеньком'язових препаратів. Приріст
амплітуди скорочень смужок сягав максимальних значень при силі
розтягування 5 мН і становив $153 \% \pm 14 \%$ відносно вихідного
значення (див. рис. 1). Необхідно зазначити, що цей приріст зали-
шався високим при силі розтягування до 10-12 мН. Зміна довжини
судинного препарату призводила до більш крутого підйому кривої
амплітуда скорочень - сила розтягування ($P < 0,02$). Отже, при перфузії
ендотеліном-1 гладенькому м'язові треба менше розтягнення, щоб
відповісти більшим скороченням.

На фоні перфузії ізольованих препаратів ворітної вени
гіпертензивних шурів розчином, який містив ендотелін-1, амплітуда
фазних скорочень судинних гладеньких м'язів збільшилася на $35 \% \pm 5 \%$.
Однак додаткове дозоване розтягування смужок на фоні ен-
дотеліну не спричинювало істотне підвищення амплітуди скорочень

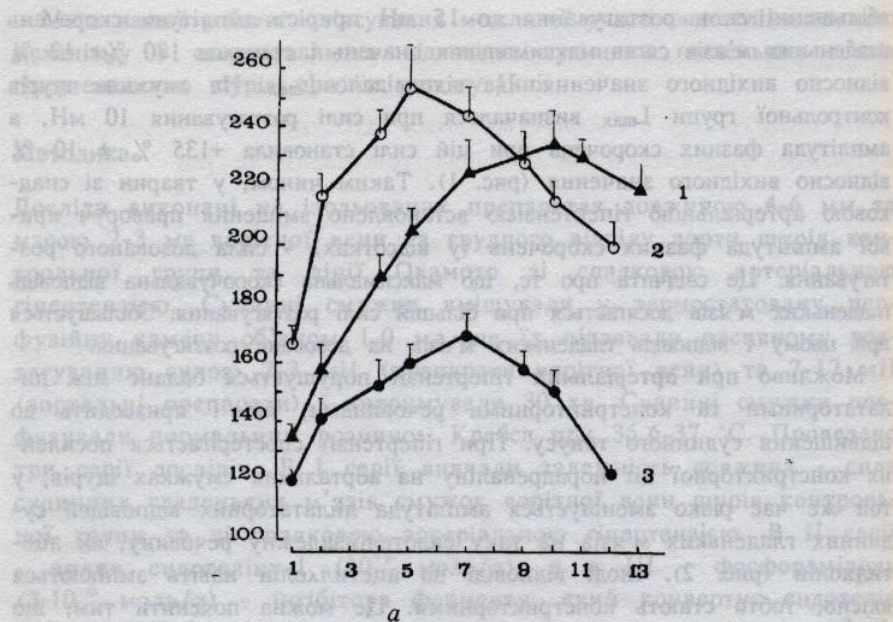


Рис. 1. Зміна амплітуди фазних скорочень смужок ворітної вени нормотензивних щурів (а) та щурів зі спадковою артеріальною гіпертензією (б) при розтягуванні: 1 - контроль, 2 - вплив ендотеліну, 3 - вплив фосфорамідону. По осі абсцис - сила дозованого розтягування (мН), по осі ординат - приріст амплітуди фазних скорочень (у відсотках до вихідного значення).

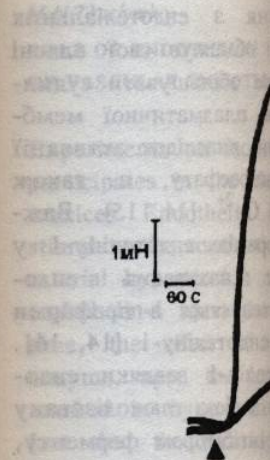


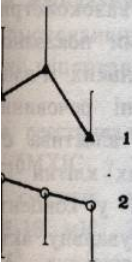
Рис. 2. Вплив ацетилхоліну на амплітуду фазних скорочень гладеньких м'язів ізольованої гіпертензії.

гладеньких м'язів ворітної вени (див. рис. 1). Таким чином, при розтягуванні судини амплітуди фазних скорочень пропорційно гіпертензії впливу ендотеліну-1.

Ендотелін виробляється в судинах і є найбільш сильним судинним пептидом, що має 28 амінокислот. Він утворюється в ендотелії з приблизно 200 амінокислот. Вивчення впливу ендотеліну-1 на гладеньких м'язів артерій і у ворітній вені щурів виявило 3 ізоформи рецепторів, які відрізняються однією властивістю. Ендотелін зв'язується з судинними ендотеліновими рецепторами. У випадку двох різних рецепторів, як ЕТ_A- та ЕТ_B-рецепторів, поширенні в різних частинах судинної системи. ЕТ_B-рецептори на гладеньких м'язах артерій і у ворітній вені щурів. ЕТ_A-рецептори, яким притаманна низька афінитетність до ендотеліну-1, є рецепторами ЕТ_A-рецепторів до кінця судинної системи. Не лише скорочення судин, але і натрійуретичного пептиду, адренокортико-



1 13



3 15 18

вени нормотензивних щурів (а) та ягуванні: 1 - контроль, 2 - вплив дозованого розтягування (мН), по сах до вихідного значення).

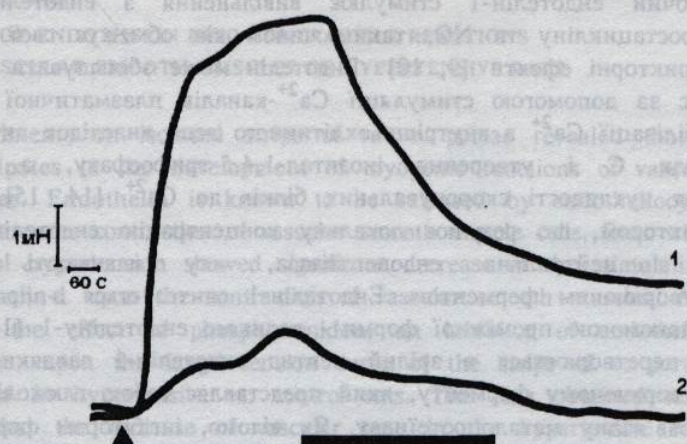


Рис. 2. Вплив ацетилхоліну на скорочувальні реакції попередньо активованих норадреналіном гладеньких м'язів ізольованої аорти щурів. 1 - контроль, 2 - зі спадковою артеріальною гіпертензією.

гладеньких м'язів ворітної вени. L_{max} спостерігалось при силі 11-13 мН (див. рис. 1). Таким чином, у контрольних щурів ендотелін-1 призводить при розтягуванні судинних препаратів до більш інтенсивного приросту амплітуди фазних скорочень, у той же час у щурів зі спадковою артеріальною гіпертензією виявляється істотне зменшення стимулюючого впливу ендотеліну-1 на скорочення судинних гладеньких м'язів.

Ендотелін виробляється та вивільняється ендотеліальними клітинами і є найбільш сильним з відомих вазоконстрикторів [16]. Ендотелін є пептидом, що має 21 амінокислоту з двома дисульфідними зв'язками. Він утворюється в ендотеліальних клітинах з пептиду, який має приблизно 200 амінокислотних залишків. Внаслідок протеолітичного процесу виявлено 3 ізопептиди ендотеліну - ЕТ-1, ЕТ-2 і ЕТ-3, які відрізняються один від одного декількома амінокислотами та мають різні властивості. Ендотелін-1 - єдиний з цих пептидів, що виробляється судинними ендотеліальними клітинами [14]. Існує в крайньому випадку два різних підтипи ендотелінових рецепторів. Їх визначають як ЕТа- та ЕТв-рецептори. Обидва підтипи ендотелінових рецепторів поширенні в різних тканинах і клітинах у різних пропорціях. У судинній системі ЕТв-рецептори виявлені в ендотеліальних клітинах і на гладеньких м'язах деяких судин, а ЕТа присутні на гладеньких м'язах більшості артерій [10]. Підтипи ендотелін-1-рецепторів є також і у ворітній вені щурів [5]. Крім того, ендотеліальні клітини мають ЕТс-рецептори, яким властива висока спорідненість до ендотеліну-3 і низька - до ендотеліну-1 і ендотеліну-2. Існує припущення, що ЕТс-рецептори спричиняють вивільнення NO, але функціональне значення ЕТс-рецепторів до кінця ще не встановлено [10]. Ендотелін викликає не лише скорочення гладеньких м'язів і перешкоджає агрегації тромбоцитів, але і вивільнення реніну, катехоламінів, атріального натрійуретичного пептиду, призводить до підвищення концентрації вазопресину, адренокортикотропного гормону та кортизону у плазмі.

Циркулюючий ендотелін-1 стимулює вивільнення з ендотеліальних клітин простагліцину та NO, таким чином він обмежує свої власні вазоконстрикторні ефекти [9, 10]. Ендотелін може збільшувати судинний тонус за допомогою стимуляції Ca^{2+} -каналів плазматичної мембрани, мобілізації Ca^{2+} з внутрішньоклітинного депо внаслідок активації фосфоліпази C і утворення інозитол-1,4,5-трифосфату, а також збільшення чутливості скорочувальних білків до Ca^{2+} [14, 15]. Важливим фактором, що регулює локальну концентрацію ендотеліну-1 у судинах є нейтральна ендопептидаза, яку називають ендотелінперетворюючим ферментом. Ендотелін-1 синтезується з проформи ET-1 за допомогою проміжної форми - великого ендотеліну-1 [14, 16]. Останній перетворюється в зрілий пептид ендотелін-1 завдяки ендотелінперетворюючому ферменту, який представляє собою глюконізовану мембранноз'язану металопротеїназу. Як відомо, інгібітором ферменту, що конвертує ендотелін, є фосфорамідон. Він пригнічує вазоконстрикторні ефекти, які спричиняє ендотелін-1, знижує артеріальний тиск у щурів зі спадковою гіпертензією [11, 12]. У наших дослідах при 15-хвилинній перфузії розчином, що містить фосфорамідон, смужок ворітної вени нормотензивних щурів їх спонтанна скорочувальна активність зменшилася на $23 \% \pm 5 \%$. Приріст амплітуди гладеньких м'язів сягав максимуму при додатковій силі розтягування 7 мН і становив $+70 \% \pm 6 \%$ відносно вихідного значення ($P < 0,001$). При подальшому збільшенні сили розтягування приріст амплітуди скорочень судинних смужок поступово зменшувався (див. рис. 1,а). Це дозволяє вважати, що саме ендотелін є ймовірним учасником реакції судинних гладеньких м'язів.

Перфузія смужок ворітної вени гіпертензивних щурів розчином, який містив фосфорамідон, призводила до зменшення амплітуди фазних скорочень гладеньких м'язів на $39 \% \pm 4 \%$. Додаткове розтягування при цьому судинних смужок спричиняло пригнічення сили скорочень гладеньких м'язів. L_{max} визначалося при силі 1-2 мН, амплітуда фазних скорочень при цьому становила $+20 \pm 2$ і $+14 \% \pm 1,3 \%$ відповідно до вихідного значення (див. рис. 1,б).

Отже, вплив фосфорамідону на препаратах судинних гладеньких м'язів щурів зі спадковою артеріальною гіпертензією більш значно виражений, аніж на смужках нормотензивних тварин. Отримані результати свідчать, що підвищення судинного тонусу у щурів зі спадковою артеріальною гіпертензією, найбільш ймовірно, зумовлено залученням ендотеліну. Ендотелін не стимулює скорочувальну активність судинних гладеньких м'язів гіпертензивних щурів на відміну від нормотензивних. Це може бути наслідком того, що всі ендотелінові рецептори у гіпертензивних тварин, через які ендотелін реалізує свій вплив, задіяні максимально. Тому перфузія судинних смужок ендотеліном не спричиняє стимулюючого впливу на розвиток міогенних реакцій гладеньких м'язів при їх розтягуванні. Про залучення ендотеліну у розвиток залежності довжина - сила свідчить і більш значна пригнічуюча дія фосфорамідону.

M.N.Tkachenko

ROLE OF ENDOTHELIN OF VASCULAR SMOOTH

Experiments on iso participates in the muscles. Endothelin stimulate the contraction of arterial hypertension endothelin-1 upon the time, the effect of enzyme, upon the marked in hypertension fact that the increase is likely to be conditionally

A.A.Bogomolets Institute of Physiology, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мойбенко О.О., Сагадочовин ендотеліальні журн. - 1997. - 43, № 1.
2. Сагач В.Ф., Ткаченко В.М. Гладких м'язів // Докл. АН УРСР. - 1997. - 43, № 1.
3. Ткаченко М.Н., Сагач В.Ф. Гладких м'язів // Докл. АН УРСР. - 1997. - 43, № 1.
4. Хаютин В.М. Механізм розвитку гіпертонічної гіпертензії // Докл. АН УРСР. - 1997. - 43, № 1.
5. Filippelli A., Falciani G. portal vein // J.Cardiol. - 1997. - 43, № 1.
6. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. smooth muscle by acetylcholine // J.Physiol. - 1980. - 303, № 1.
7. Kramer B.K., Ackermann J. Clin. Investig. - 1994. - 72, № 1.
8. Lee R.M., Owens G.K. // Can. J.Physiol. and Pharmacol. - 1994. - 72, № 1.
9. Luscher T.F., Dohi Y. News Physiol. Sci. (N) - 1994. - 9, № 1.
10. Masaki T. Possible role of endothelin in hypertension // Pharmacol. Toxicol. - 1994. - 75, № 1.
11. McMahon E.G., Paloutchian R. of porcine big endothelin-1 (1-21) in hypertension // J.Physiol. - 1994. - 47, № 22. - P. 1619-1628.
12. Modin A., Pernow J., by big endothelin-1 in hypertension // J.Physiol. - 1994. - 47, № 22. - P. 1619-1628.
13. Rossitti S., Frangos J. and Pharmacol. - 1994. - 75, № 1.
14. Rubanyi G.M., Polol physiology, and pathology // J.Physiol. - 1994. - 47, № 22. - P. 1619-1628.
15. Simonson M.S., Dunn J. - 1990. - 15, № 2, Suppl. - P. 1619-1628.
16. Yanagisawa M., Kurihara M. by vascular endothelial cells // J.Lipid Mediat. Cell. - 1994. - 7, № 1.
17. Vane J.R., Botting R.J. // J. Lipid Mediat. Cell. - 1994. - 7, № 1.

Ін-т фізіології ім. О.О.Богомолца, Київ

ення з ендотеліальних він обмежує свої власні може збільшувати судин-налів плазматичної мемб-депо внаслідок активації 5-трифосфату, а також до Ca^{2+} [14, 15]. Важ-центрацію ендотеліну-1 у яку називають ендосинтезується з проформи ого ендотеліну-1 [14, 16]. ндотелін-1 завдяки енд-вляє собою гліколізовану мо, інгібітором ферменту, пригнічує вазоконстрик-жує артеріальний тиск у наших дослідях при 15-фосфорамідон, смужок танна скорочувальна ак-іст амплітуди гладеньких юзтягування 7 мН і ста-ення ($P < 0,001$). При по-ріст амплітуди скорочень рис. 1,а). Це дозволяє сником реакції судинних живних шурів розчином, еншення амплітуди фаз-4 %. Додаткове розтя-иняло пригнічення сили ося при силі 1-2 мН, вила $+20 \pm 2$ і $+14 \pm 2$ % (ив. рис. 1,б). іх судинних гладеньких ензією більш значно ви-варин. Отримані резуль-у у шурів зі спадковою , зумовлено залученням ьну активність судинних іну від нормотензивних. дотелінові рецептори у лізує свій вплив, задіяні к ендотеліном не спри-нних реакцій гладеньких дотеліну у розвиток за-значна пригнічуюча дія

M.N.Tkachenko

ROLE OF ENDOTHELIN INTO CONTRACTILE REACTIONS OF VASCULAR SMOOTH MUSCLES OF HYPERTENSIVE RATS

Experiments on isolated strips of rat v. portae revealed that endothelin participates in the development of myogenic reactions of vascular smooth muscles. Endothelin is known to be released by endotheliocytes and to stimulate the contraction of vascular smooth muscle cells. Rats with inherited arterial hypertension showed significant decrease of the stimulating effect of endothelin-1 upon the contraction of vascular smooth muscles. At the same time, the effect of phosphoramidon, an inhibitor of endothelinconverting enzyme, upon the length-tension curve of the strips of v. portae is more marked in hypertensive vs. control rats. The data obtained testify to the fact that the increase of vascular tone in the hypertensive rats is most likely to be conditioned by the involvement of endothelin.

A.A.Bogomolets Institute of Physiology, NAS Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Шаповал Л.М. та ін. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця // Фізіол. журн. - 1997. - 43, № 1-2. - С. 3-18.
2. Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н. Роль ендотелію во взаимоотношеннях длина-сила сосудистых гладких мышц // Докл. АН Украины. - 1993. - № 12. - С. 138-141.
3. Ткаченко М.Н., Сагач В.Ф. Роль ендотеліна в реализации зависимости длина-сила сосу-дистых гладких мышц у крыс // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1995. - 81, № 9. - С. 60-64.
4. Хаютин В.М. Механорецепция эндотеліа артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни // Кардиология. - 1996. - 36, № 7. - С. 27-35.
5. Filippelli A., Falciani M., Palla A. et al. Distribution of endothelin-1-receptor subtypes in rat portal vein // J.Cardiovasc. Pharmacol. - 1996. - 27, № 1. - P. 113-118.
6. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. - 1980. - 288, № 5789. - P. 373-376.
7. Kramer B.K., Ackermann M., Kohler S.M., Riegger G.A. Role of endothelin in hypertension // Clin. Investig. - 1994. - 72, № 2. - P. 88-93.
8. Lee R.M., Owens G.K., Scott-Burden T. et al. Pathophysiology of smooth muscle in hypertension // Can. J.Physiol. and Pharmacol. - 1995. - 73, № 5. - P. 574-584.
9. Luscher T.F., Dohi Y. Endothelium-derived relaxing factor and endothelin in hypertension // News Physiol. Sci. (NIPS). - 1992. - 7, June. - P. 120-123.
10. Masaki T. Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 1995. - 35. - P. 235-255.
11. McMahon E.G., Palomo M.A., Moore W.M. et al. Phosphoramidon blocks the pressor activity of porcine big endothelin-1-(1-39) in vivo and conversion of big endothelin-1-(1-39) to endothelin-1-(1-21) in vitro // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1991. - 88, № 3. - P. 703-707.
12. Modin A., Pernow J., Lundberg J.M. Phosphoramidon inhibits the vasoconstrictor effects evoked by big endothelin-1 but not the elevation of plasma endothelin-1 in vivo // Life Sci. - 1991. - 49, № 22. - P. 1619-1625.
13. Rossitti S., Frangos J., Girard P.R., Bevan J. Regulation of vascular tone // Can. J. Physiol. and Pharmacol. - 1995. - 73, № 5. - P. 544-550.
14. Rubanyi G.M., Polokoff M.A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology // Pharmacol. Revs. - 1994. - 46, № 3. - P. 325-415.
15. Simonson M.S., Dunn M.J. Endothelin. Pathways of transmembrane signaling // Hypertension. - 1990. - 15, № 2, Suppl. 1. - P. 1-5 - 1-12.
16. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // Nature. - 1988. - 332, № 6163. - P. 411-415.
17. Vane J.R., Botting R.M. Control of the circulation by vasoactive mediators from endothelial cells // J. Lipid Mediat. Cell Signal. - 1994. - 9, № 1. - P. 1-8.

Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України,
Київ

Матеріал надійшов
до редакції 10.04.97