

**А. В. Гурковська, О. І. Плиска, В. О. Бурій, Н. І. Гокіна**

## **Механізми посиленої судинної скоротливості у експериментальних тварин і людини при атеросклерозі**

*Проведено сравнительное исследование сократительных и электрических реакций мышечных полосок грудной аорты кролика на действие серотонина и гиперкалиевого раствора контрольной группы кроликов, находящихся на нормальной диете, и животных с атеросклерозом, находившихся на холестериновой диете в течение 6 нед. Были также проведены исследования на подколенной артерии человека, пораженной атеросклерозом. Показано, что гладкомышечные клетки атеросклеротических сосудов как кроликов, так и человека, проявляют повышенную чувствительность к сократительному действию гиперкалиевого раствора и серотонина. Patch clamp эксперименты на одиночных гладкомышечных клетках аорты контрольных и опытных кроликов не выявили существенных различий в плотности токов через кальциевые каналы L-типа и потенциалзависимые калиевые каналы.*

*Удаление эндотелия приводило к увеличению сократимости полосок аорты в контрольной, но не в опытной группе. Кривые доза — эффект для полосок, лишенных эндотелия при действии серотонина и гиперкалиевого раствора, не имели существенных различий в обеих группах. Наши результаты показали, что увеличение сосудистых ответов на серотонин и повышение содержания  $K^+$  в условиях атеросклероза может быть связано с нарушением функции эндотелия, который является источником ряда сосудодилататорных веществ, в частности окиси азота, опосредующего расслабление сосудов и обеспечивающего компенсаторный механизм, который поддерживает периферическое сопротивление на пониженном уровне.*

### **Вступ**

Численні клінічні та експериментальні дослідження свідчать про те, що в ділянках кровоносних судин, уражених атеросклерозом, найбільш часто локалізуються спастичні реакції. Останні супроводжуються порушеннями кровообігу з виникненням низки судинних захворювань [8, 12, 19]. Серед причин вазоспазму найбільш істотними є зменшення ендотеліозалежного розслаблення та збільшення чутливості гладеньком'язових клітин (ГМК) до судинно-звужуючих агентів [5, 12, 19]. Однак до кінця неясно: виникаючі зміни зумовлені порушеннями цілісності ендотелію з наступним зменшенням або навіть повною відсутністю синтезованих ним же біологічно активних речовин; змінами з боку електромеханічних властивостей ГМК; комбінацією цих факторів. Спричинено це тим, що в експерименті жодна з моделей атеросклерозу не може повністю відтворити всі компоненти виникаючих порушень.

Для отримання відповідей на поставлені запитання було проведено порівняльні дослідження для вивчення впливу дії різних концентрацій  $K^+$  і се-

© А. В. Гурковська та ін.

ротоніну (Ср) на ГМК аорти кролика в контролі та за умов експериментального атеросклерозу. При цьому передбачалося, що відповіді ГМК на дію  $K^+$  будуть показником функціонального стану кальцієвої провідності та чутливості скоротливого апарату ГМК до  $Ca^{2+}$ . У той же час одним з факторів, відповідальних за виникнення спазму атеросклеротичних судин, є Ср, який вивільняється з тромбоцитів при їх агрегації на атеросклеротичних бляшках. Посилення констрикторних відповідей різних кровоносних судин на дію Ср при експериментальному атеросклерозі показано як *in vivo*, так і *in vitro* [6, 7, 10, 11, 21]. Таким чином, при вивченні відповіді здорових та уражених атеросклерозом гладеньком'язових смужок, з та без ендотелію можна було відповісти на поставлені запитання, а порівняння їх з такими з підколінної артерії людини свідчило б про адекватність експериментальної моделі розвитку атеросклерозу.

Мета нашого дослідження — порівняльний аналіз функціональних властивостей гладеньких м'язів аорти кролика та підколінної артерії людини на дію Ср і гіперкалієвих розчинів у нормі та за умов атеросклерозу.

## Методика

Досліди проведені на 22 кролях одного віку, породи (шиншила), масою 2,5–3 кг. Дослідна група тварин (12 кролів) знаходилося на атерогенній дієті. Кожну добу через зонд їм вводили холестерин, розведений у 3 мл соняшникової олії з розрахунку 0,25 г/кг протягом 12 тиж. Контрольна група тварин (10 кролів) отримувала звичайний раціон. Про розвиток атеросклеротичного ураження аорти свідчила поява характерних великих жирових плям на ендотеліальній поверхні судини.

Експерименти проводили на циркулярних м'язових смужках грудного відділу аорти кролів. Довжина смужок становила близько 10 мм, ширина — 0,6–0,7 мм. Тестом на функціональну здатність ендотелію було значне зменшення скорочення м'язової смужки, викликане Ср, на дію ацетилхоліну (Ах). Деендотелізацію здійснювали механічним способом.

Циркулярні м'язові смужки підколінної артерії людини отримували після ампутації нижніх кінцівок у зв'язку з ускладненим облітеруючим атеросклерозом. Перед приготуванням м'язових смужок кровоносні судини старанно очищали від оточуючих тканин. З боку інтими обережно видаляли відкладення у вигляді суцільного аморфного шару товщиною 2–3 мм. М'язові смужки мали довжину близько 10 мм і ширину 1,0–1,5 мм.

Електричні реакції досліджували методом сахарозного містка. Скоротливу активність м'язових смужок реєстрували в режимі, близькому до ізометричного за допомогою механотрона (6Мх1С). Одночасну реєстрацію електричної та скоротливої активності проводили на діаграмній стрічці автоматичного потенціометра КСП-4. У експериментах використовували стандартний розчин Кребса при 36,5 °С, рН 7,4. Для підвищення концентрації іонів калію в тестуючий розчин додавали суху сіль хлористого калію в необхідній кількості. Також використали серотонін креатинін сірчанокислий (фірми «Reanal») та ацетилхолін хлорид. Цифрові значення представлені як середні  $\pm \delta$  ( $\delta$  — помилка середнього квадратичного відхилення).

## Результати та їх обговорення

ГМК аорти контрольних і дослідних тварин у стандартному розчині Кребса не проявляли спонтанної електричної та скоротливої активності. Підвищення концентрації  $K^+$  у розчині Кребса до 15–20 ммоль/л супроводжувалося дозозалежною деполяризацією та скороченням ГМК аорти контрольних і дослідних тварин. Але на відміну від контрольних тварин, смужка аорти, уражена атеросклерозом, відповідала скороченням на підвищення вмісту  $K^+$  у розчині до 10 ммоль/л. Дослідження залежності скорочення м'язових смужок від концентрації  $K^+$  довело, що крива доза – ефект за умов атеросклерозу зсунута в бік більш низьких концентрацій  $K^+$ . Середня ефективна доза також зменшилась з 22 ммоль/л в контролі до 18 ммоль/л – при атеросклерозі. Слід також відмітити, що деендотелізація смужок, отриманих від контрольних тварин, супроводжувалася подібними змінами в скороченні, як і при атеросклерозі (рис. 1, а). Це дозволяє припустити, що зміни скоротливої функції ГМК, які виникають на ранніх стадіях розвитку атеросклерозу, зумовлені змінами в ендотеліальній функції. Підтвердженням даного припущення є експерименти з вивченням впливу Ср на інтактні та деендотелізовані м'язові смужки аорти кроля за умов атерогенної дієти. Криві доза – ефект для скоротливих реакцій на Ср за цих умов свідчать про відсутність істотних відмінностей між скороченнями (див. рис. 1, б).

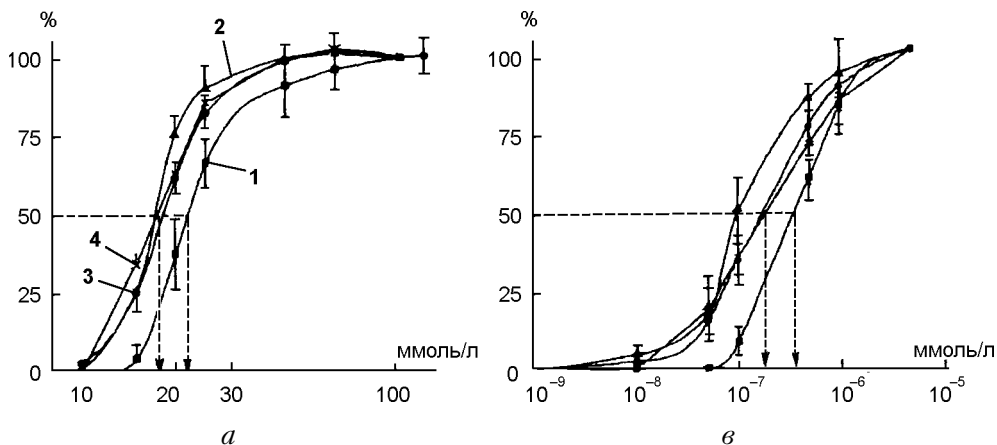


Рис. 1. Криві доза – ефект для скоротливих реакцій м'язових смужок аорти, викликаних підвищенням концентрації  $K^+$  у розчині Кребса (а) та серотоніну (б): 1 – з інтактним ендотелієм, 2 – деендотелізовані (контроль), 3 – з інтактним ендотелієм, 4 – деендотелізовані (після холестеринової дієти).

Дія Ср у концентраціях нижчих від 50 ммоль/л не супроводжувалася змінами мембранного потенціалу ГМК і скороченнями смужок у контролі. У більш високих концентраціях Ср викликав деполяризацію мембрани та дозозалежне скорочення м'язових препаратів. На фоні деполяризації мембрани виникали осциляції мембранного потенціалу, які супроводжувалися фазними скороченнями (рис. 2, а).

У разі атерогенної дієти мінімальна ефективна концентрація Ср зменшувалася на порядок порівняно з контролем. Дія Ср у концентраціях 10–50 ммоль/л супроводжувалася дозозалежним скороченням ГМК. На рис. 2, б

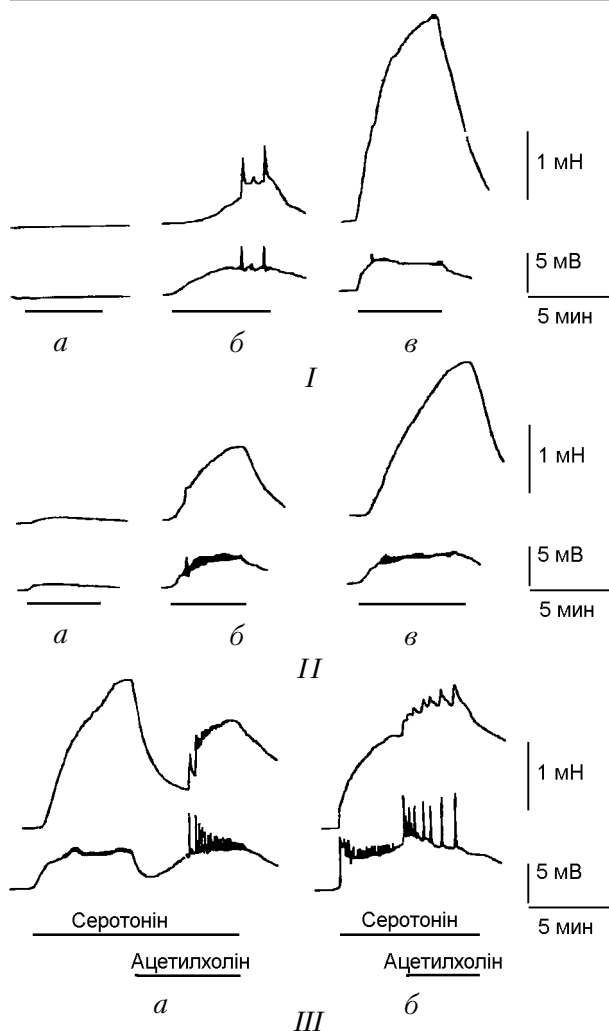


Рис. 2. Електричні та скороліві реакції м'язових смужок аорти, викликані дією серотоніну. Реакції м'язових смужок з інтактним ендотелієм контрольних кролів (I) та щурів, які перебували на холестериновій дієті (II): а –  $10^{-8}$ ; б –  $10^{-7}$ ; в –  $10^{-6}$  моль/л; III – вплив видалення ендотелію на реакцію м'язової смужки аорти, ураженої атеросклерозом на дію серотоніну  $10^{-6}$  моль/л та ацетилхоліну ( $10^{-5}$  моль/л): а – м'язова смужка з інтактним ендотелієм; б – м'язова смужка після видалення ендотелію.

показано, що Ср в концентрації 10 нмоль/л викликав не тільки скорочення, але і деполяризацію ГМК. Максимальна деполяризація становила в середньому 3,1 мВ та вірогідно не відрізнялася від значення, отриманого для ГМК аорти контрольних тварин. На фоні деполяризації, викликаній Ср у концентраціях від 0,1 до 5 мкмоль/л, як і в контролі, спостерігалось виникнення осциляцій мембранного потенціалу.

Слід відмітити, що частота осциляцій дії Ср (1 мкмоль/л) була вірогідно вищою за умов атеросклерозу (14 імп/хв), порівняно з контролем (6 імп/хв). Ці осциляції мембранного потенціалу подібні до повільних потенціалів, які виникають на фоні викликаній норадреналіном деполяризації [13]. Поява осциляцій, можливо, зумовлена частковим гальмуванням Ср калієвої провідності клітинної мембрани, оскільки невелика деполяризація ГМК іонами калію ( $10-15$  ммоль/л) не супроводжується виникненням осциляцій.

На рис. 1, б показано криві доза – ефект, отримані при дослідженні дії Ср на ГМК аорти контрольних і дослідних тварин. Середня ефективна доза Ср зменшилась від 0,36 мкмоль/л у контролі до 0,18 мкмоль/л за умов атеросклерозу. Чутливість ГМК до більш низьких доз істотно підвищилася. Отримані результати узгоджуються з даними досліджень скоротливих реакцій аорти кролів з генетично зумовленою гіперхолестеринемією, а також за умов експериментального атеросклерозу [7, 10, 11, 21].

Ще одним підтвердженням припущення, що зміни при атеросклерозі стосуються передусім ендотелійсинтезуючої функції судин, є додавання Ах

на фоні перфузії смужок розчинами з Ср. Так, при інтактному ендотелії на фоні скорочення, викликаного Ср, додавання Ах супроводжувалося стійкою реполяризацією мембрани та розслабленням м'язової смужки (див. рис. 2). У той же час за умов атерогенної дієти та інтактного ендотелію додавання Ах на фоні реакції, викликаной Ср, спостерігалось лише короткочасна реполяризація мембрани і розслабленням м'язової смужки та наступною деполаризацією мембрани і виникненням потенціалів дії, які супроводжувалися фазним скороченням (див. рис. 2).

Для в'яснення питання, наскільки отримані результати можна екстраполювати на людину, проведено дослідження впливу  $K^+$  у концентрації від 5 до 120 ммоль/л і Ср в концентрації від 0,001 до 10 мкмоль/л на ГМК підколінної артерії людини, ураженої атеросклерозом. Вони довели, що м'язові смужки відповідають скороченням на  $K^+$  у концентрації від 5 до 120 ммоль/л. Таким чином, навіть незначне збільшення концентрації  $K^+$  у перфузуючому розчині (5 ммоль/л) вже проходило з помітним тонічним скороченням м'язових смужок. Збільшення концентрації  $K^+$  до 10–15 ммоль/л супроводжувалося розвитком тонічних скорочень на фоні яких виникали періодичні фазні скорочення. (рис. 3, а). Підвищення концентрації  $K^+$  від 20 до 120 ммоль/л викликало появу фазно-тонічних реакцій. Максимальне скорочення м'язових смужок спостерігалось при дії  $K^+$  в концентрації 100 ммоль/л. Залежність тонічної компоненти скорочення від концентрації  $K^+$  у перфузуючому розчині представлена на рис. 3, а. За 100 % прийнята амплітуда максимального скорочення на дію  $K^+$ . Середня ефективна доза становила 20 ммоль/л. Ср у концентрації від 0,001 до 10 мкмоль/л викликав дозозалежне скорочення м'язових смужок підколінної артерії, а у низьких дозах (0,001–0,005 мкмоль/л) – наростання тонічного скорочення. Для дії Ср в концентрації 0,01–1,0 мкмоль/л характерне виникнення фазних скоротливих реакцій на фоні тонічного скорочення м'язових смужок. Максимальне скорочення відмічено при дії Ср у концентрації 1 мкмоль/л. На рис. 3, б представлена графічна залежність скорочення на Ср від його концентрації. За 100 % прийнята амплітуда

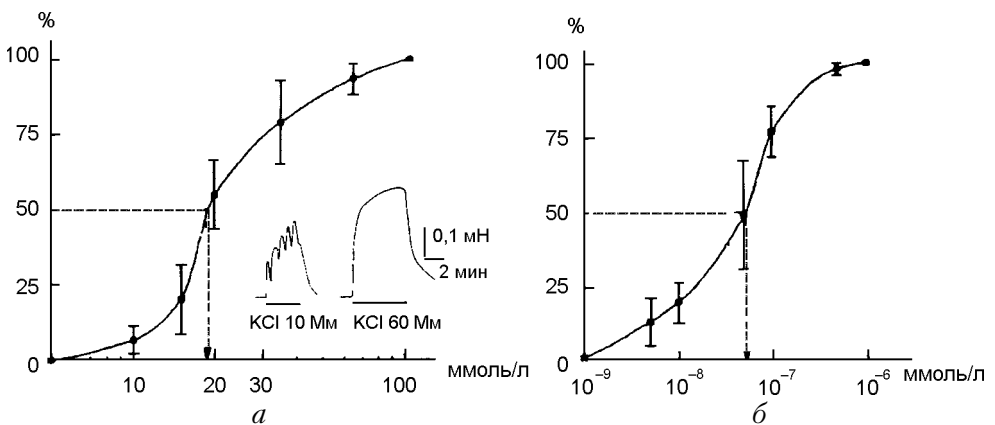


Рис. 3. Криві доза – ефект для скоротливих реакцій м'язових смужок підколінної артерії людини, викликаних підвищенням у розчині концентрації  $K^+$  (а) та серотоніну (б). На вставці представлено скоротливі реакції м'язової смужки на дію  $K^+$  у концентрації 10 і 60 ммоль/л.

скорочення на дію Ср у концентрації 1 мкмоль/л. Середня ефективна доза була 0,05 мкмоль/л.

Як і в попередніх серіях досліджень ми також вивчили вплив Ах на скоротливі реакції ГМК на фоні серотонінового скорочення. Обидва препарати застосовували в концентраціях рівних 1 мкмоль/л. За цих умов Ах не призвів до розслаблення м'язових смужок. У більшості випадків він спричинив додаткове скорочення. Відсутність ендотеліязалежного розслаблення на Ах у цих експериментах можна пояснити руйнуванням ендотелію при знятті відкладень з інтими судин, або тим, що клітини ендотелію втратили здатність синтезувати і/або виділяти розслаблюючий фактор за умов атеросклеротичного ураження.

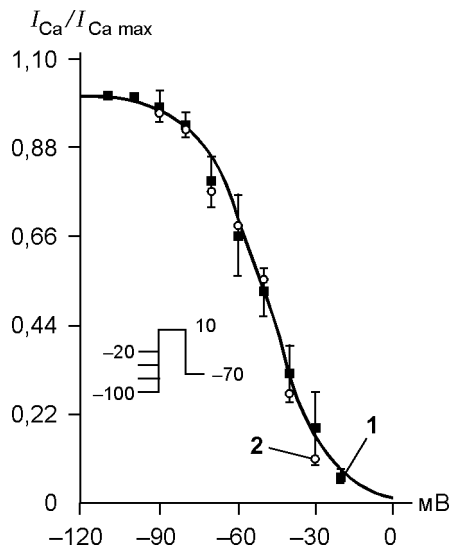
Таким чином, проведені дослідження довели, що ГМК підколінної артерії при атеросклеротичному ураженні характеризуються високою чутливістю до деполяризації  $K^+$ . Слід відмітити, що ГМК кровоносних резистивних судин різних експериментальних тварин відповідали скороченнями при дії  $K^+$  у концентрації, яка перевищувала 10–15 ммоль/л. У нашому дослідженні вони скорочувались у відповідь на більш низькі дози: 5–10 ммоль/л. Так само на аорті кролика виявлено підвищення чутливості ГМК до деполяризації  $K^+$  за умов атерогенної дієти порівняно з контролем. Таким чином, висока чутливість до  $K^+$  підколінної артерії людини, хворої на атеросклероз, імовірно спричинена атеросклеротичним ураженням судини.

Ср здійснює прямий збуджуючий вплив, зумовлений активацією серотонінових рецепторів на мембрані ГМК і непрямий гальмівний через звільнення розслаблюючого фактора з клітин ендотелію. Тому виявлену нами гіперреактивність можна пояснити як зменшення дії релаксуючого фактора, так і підвищенням чутливості ГМК до дії Ср. Останнє може здійснюватись на рівні серотонінових рецепторів мембрани ГМК і на рівні мембранних внутрішньоклітинних механізмів, які забезпечують регуляцію скоротливих процесів.

У літературі існують дані про збільшення кальцієвої провідності мембрани ГМК з позаклітинного середовища за умов гіперхолестеринемії, що може бути однією з можливих причин підвищення чутливості ГМК до збуджуючої дії Ср [20]. Для виявлення мембранних факторів у підвищенні чутливості ГМК до Ср в процесі атерогенезу, ми вивчили вплив атерогенної дієти на трансмембранні струми ГМК аорти кроля.

Досліди проводили методом patch-clamp на поодиноких м'язових клітинах, ізольованих ферментативним способом за допомогою колагенази. У стандартному розчині Кребса як у контрольних, так і у тварин з експериментальним атеросклерозом реєстрували вихідний струм, який містив два калієві компоненти — швидкоінактивуючий та затриманий. У безкальцієвому цезійвмісному розчині реєстрували кальцієвий вхідний струм. Було отримано вольт-амперні характеристики всіх компонентів та інактиваційні характеристики вихідного і вхідного компонентів трансмембранного струму, який інактивувався. Виявлено, що Ср у концентрації 1 мкмоль/л, яка викликала максимальне скорочення, не впливав на вхідний кальцієвий струм, але збільшував швидкий вихідний струм. При порівнянні вольт-амперних та інактиваційних характеристик вихідного і вхідного компонентів транс-

Рис. 4. Стаціонарна інактивація вхідного кальцієвого струму гладеньком'язових клітин аорти кролів у контролі (1) та після атерогенної дієти (2). На вставці показано протокол експерименту. Крива проведена за рівнянням:  $I/I_{\max} = 1/[+\exp((x+49)/12,2)]$ .



мембранного струму в ГМК контрольних і дослідних кролів не виявлено вірогідних відмінностей (рис. 4). Ці результати узгоджуються з твердженням про зміни на рівні рецепторного апарату ГМК, але не внутрішньоклітинних регуляторних механізмів скорочення. Нині існує багато даних, які доводять, що при розвитку експериментального атеросклерозу ГМК здатні накопичувати  $Ca^{2+}$ .

Це, як вважають, зумовлено збільшенням вмісту холестерину в плазматичній мембрані [3, 4], внаслідок чого збільшується кількість кальцієвих каналів [2, 17]. Це підтверджується блокадою мевіноліном ендogenous синтезу холестерину [2]. Однак при розвитку експериментального атеросклерозу застосовуються надзвичайно високі дози екзогенного холестерину, що набагато перевищує такі в житті.

Таким чином, наші результати свідчать, що до певного часу зміни при розвитку атеросклерозу не стосуються стану плазматичної мембрани ГМК. З цим узгоджуються останні дані про зміни рецепторного апарату клітинної мембрани [18].

Відомо, що скорочення ГМК кровоносних судин, яке викликане гіперкалієвою деполяризацією, активується іонами  $Ca$ , котрі потрапляють у ГМК з позаклітинного простору через потенціалчутливі кальцієві канали. При дії  $Ca$  скорочення може активуватись у результаті надходження  $Ca^{2+}$  через потенціал-, і рецепторчутливі кальцієві канали [1]. Однак відсутність збільшення реактивності судин до норадреналіну при розвитку атеросклерозу виключає таку можливість [6, 9, 11]. Крім того, ми не знайшли вірогідного збільшення амплітуди осциляцій мембранного потенціалу при атеросклерозі, що непрямо могло б підтвердити збільшення кальцієвої провідності мембрани ГМК.

Ще однією ймовірною причиною збільшення чутливості ГМК до  $K^+$  та  $Ca$  може бути зменшення продукування ендотелійрозслаблюючого фактора при атеросклерозі [5]. Відомо, що  $Ca$  крім прямої збуджуючої дії через активацію серотонінових рецепторів на мембрані ГМК здійснює непрямий гальмівний ефект через ендотелійзалежне розслаблення ГМК великих коронарних артерій деяких тварин і людини, а деендотелізація цих судин супроводжується помітним зсувом вліво кривої доза — ефект для  $Ca$  [12, 19]. Так виявлено, що при дії гіперкалієвого розчину відбувається звільнення фактора розслаблення з клітин ендотелію стегнової артерії [16]. Деендотелізація основної артерії супроводжується дво-триразовим збільшенням тоничної компоненти скорочення, яке викликане гіперкалієвим розчином [14].

Крім того, слід мати на увазі і можливий тонічний вплив ендотелійзалежного розслаблюючого фактора на ГМК кровеносних судин. У літературі існують дані про підвищення тонуусу деяких кровеносних судин при зруйнуванні ендотелію, та спостереженої за цих умов деполаризації ГМК [12]. Порушення нормального функціонування судинного ендотелію при атеросклерозі також може істотно впливати на попередній стан ГМК кровеносних судин, змінюючи їх реактивність до дії медіаторів і фізіологічно активних речовин.

## **Висновки**

1. Підвищення збудливості судинної стінки на ранніх стадіях розвитку атеросклерозу зумовлено порушеннями цілісності ендотелію.

2. Розвиток атеросклерозу судин у людини супроводжується подібними змінами їх функціонального стану, що і у тварин з таким же експериментальним захворюванням.

**A. V. Gurkovskaya, A. I. Pliska, V. A. Buryi, N. I. Gokina**

### **MECHANISMS OF ENHANCED VASCULAR CONTRACTILITY IN EXPERIMENTAL ANIMALS AND HUMAN UNDER CONDITION OF ATHEROSCLEROSIS**

Contractile and electrical responses of muscle strips from rabbit aorta to 5-HT and hyper K solution were compared in controls group of rabbits fed a normal diet, and atherosclerotic animals fed 1% cholesterol diet for 12 weeks (atherosclerotic group). A study of vascular responses of human popliteal artery was also carried out. It was shown that smooth muscle cells from arteriosclerotic vessels of both rabbits and human exhibit an increased sensitivity to contractile action of hyperpotassium solution and 5-HT.

We found no significant difference in the densities of L-type  $Ca^{2+}$  channel current as well as voltage dependent  $K^{+}$  channels current measured by patch clamp method in single smooth muscle cells from control and atherosclerotic rabbit aorta.

Removal of endothelium from the vascular strips resulted in an enhanced vascular contractility in control but not in atherosclerotic group. The dose response curves for endothelium-free muscle strips for both 5-HT and hyper K solution were not significantly different between the two groups.

Our result suggest that the enhanced vascular responses to 5-HT and hyper K under condition of arteriosclerosis could be attributed to an impaired function of endothelium which is a source of substances particularly nitric oxide that mediates vascular relaxation and provides a compensatory mechanism to keep periferal resistance at lower level.

*A.A. Bogomoletz Institut of Physiology  
National Academy of Science of Ukraine, Kiev*

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Гурковская А.В., Бурый В.А., Гокіна Н.И., Шуба М.Ф. Исследование мембранных механизмов возбуждающего действия серотонина на гладкие мышцы легочной артерии кролика // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1988. — **105**. — № 2. — С.131-132.
2. Bialecki R.A., Tulenko T.N. Excess membrane cholesterol alters calcium channels in arterial muscle // Amer. J. Physiol. — 1989. — **257**(Cell Physiol.26). — P. C306-C314.



3. *Bialecki R.A., Tulenko T.N., Colluci S.W.* Cholesterol enrichment increases basal and agonist-stimulated calcium influx in rat vascular smooth muscle cells//J. Clin. Invest. — 1991. — **88**. — december. — P.1894-1900.
4. *Gleason M.M., Medow S.S., Tulenko T.N.* Excess membrane cholesterol alters calcium movememnts, cytosolic calcium levels, and membrane fluidity in arterial smooth muscle cells//Circulat. Res. — 1991. — **69**. — № 1. — P.216-227.
5. *Guerra R., Brotherton A.F.A., Goodwin P.J. et al.* Mechanisms of abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in atherosclerosis; implications for altered autocrine and paracrine functions of EDRF//Blood vessels. — 1989. — **26**. — № 5. — P.300-314.
6. *Heistad D.D., Armstrong M.L., Marcus M.L. et al.* Augmented responses to vasoconstrictor stimuli in hypercholesterolemic and atherosclerotic monceys//Circulat. Res. — 1984. — **54**, № 6. — P.711-718.
7. *Henry P.D., Yokoyama M.* Supersensitivity of atherosclerotic rabbit aorta to ergonovine. Mediation by serotonergic mechanism//J. Clin. Invest. — 1980. — **66**, № 4. — P.306-313.
8. *Houston D.S., Vanhoutte P.M.* Serotonin and the vascular system//Drugs. — 1986. — **31**, № 2. — P.149-163.
9. *Kappagoda C.T., Thomson A.B.R., Senaratne M.P.J.* A model for demonstration of reversal of impairment of endothelium-dependent relaxation in the cholesterol-fed rabbit//Can. J. Phisiol. Pharmacol. — 1990. — **68**, № 7. — P.845-850.
10. *Kawachi Y., Tomoike H., Maruoka Y. Et al.* Selective hypercontraction caused by ergonovine in the canine coronary artery under conditions of induced atherosclerosis//Circulation. — 1984. — **69**, № 2. — P.441-450.
11. *Kolodgie F.D., Virmani R., Rice H.E., Mergner W.J.* Vascular reactivity during the progression of atherosclerotic plaque//Circulat. Res. — 1990. — **66**, № 4. — P.1112-1226.
12. *Marshall J.J., Kontos H.A.* Endothelium-derived relaxing factors. A perspective from in vivo data//Hypertension. — 1990. — **16**, № 4. — P.371-386.
13. *Mekata F.* Studies of the electrical excitability of aorta smooth muscle of rabbit//J. Physiol. — 1979. — **293**. — Aug. — P.11-21.
14. *Nishie E., Nakao T., Itoh T., Kuriyama H.* Factors indusing endothelium-dependent relaxation in the guinea-pig basilar artery as estimated from the actions of haemoglobin//Brit.J.Pharmacol. — 1989. — **96**, № 3. — P.645-655.
15. *Renaud J.F., Schmid A., Romey G., Nano J.L.* Mevinolin, an inhibitor of cholesterol biosynthesis, drastically depresses Ca<sup>2+</sup> channel activity and uncouples excitation from contraction in cardiac cells in culture//Physiol. Sciences. — 1986. — **83**, october. — P.8007-8011.
16. *Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M.* Potassium-induced release of endothelium-derived relaxing factor from canine femoral arteries//Circulat. Res. — 1988. — **62**, № 6. — P.1098-1103.
17. *Sen L., Bialecki R.a., Smith E. et all.* Cholesterol increases the L-type voltage-sensitive calcium channel current in arterial smooth muscle cells//Ibid. — 1992. — **71**. — P.1008-1014.
18. *Thoren J.J., Calliguri G., Hamnsson G.K., Pernow J.* Enhanced phenylephrine-induced rhythmic activity in the atherosclerotic mouse aorta via an increase in opening of K<sub>Ca</sub> channels: relation to Kv channels and nitric oxide//Brit. J. Pharmac. — 1999. — **128**(3). — P.637-646.
19. *Vanhoutte P.M., Shimokawa H.* Endotelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm//Circulation. — 1989. — **80**, № 1. — P.1-9.
20. *Yokoyama M., Henry P.D.* Sensitization of isolated canine coronary arteries to calcium ions after exposure to cholesterol//Circulat. Res. — 1979. — **45**, № 6. — P.479-486.
21. *Yokoyama M., Akita H., Mizutani T. et al.* Hyperreactivity of coronary arterial smooth muscles in response to ergonovin from rabbit with hereditary hyperlipidemia//Ibit. — 1983. — **53**, № 1. — P.63-71.