

А.І. Соловійов, С.М. Тишкін, О.С. Хромов, О.В. Стефанов

Скорочувальна функція судин при артеріальній гіпертензії різного генезу та її корекція за допомогою фосфатидилхолінових ліпосом

*Исследовалось влияние фосфатидилхолиновых липосом (ФХЛ) на сократительную дисфункцию сосудов крыс с генетически детерминированной гипертензией (СГК), а также крыс и кроликов, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации (^{60}Co , 6 Гр). Установлено, что в сосудах как СГК, так и облученных кроликов эндотелийзависимое расслабление снижено за счет преимущественного подавления NO-зависимой компоненты и практически полностью определяется действием эндотелийзависимого гиперполяризующего фактора. ФХЛ в условиях *in vitro* восстанавливали эндотелийзависимое расслабление сосудистых препаратов СГК и облученных кроликов до нормальных величин. Показано, что действие радиации приводило к стойкому (до 6 мес) увеличению систолического артериального давления у крыс до 160 – 180 мм рт. ст. Однократное введение ФХЛ в дозе 30 мг/кг препятствовало повышению давления на ранних пострадиационных сроках (9-е сутки). В более поздний период (6 мес) этот эффект исчезал. Однократное введение ФХЛ гипертензивным крысам вызывало транзитное снижение артериального давления, тогда как курсовое их применение (1 раз в сутки) уже после 4-го введения приводило к стойкой (до 2 нед) нормализации давления. Предполагается, что гипотензивное действие ФХЛ связано с их способностью нормализовать функцию эндотелиальных клеток.*

ВСТУП

Судинний ендотелій, що секретує низку вазоактивних субстанцій, бере участь у регуляції судинного тонуусу. Головними дилататорними чинниками ендотеліально-го походження прийнято вважати простагліцин, оксид азоту (NO) і донині остаточно не ідентифікований так званий ендотеліальний гіперполяризувальний фактор (EDHF), що викликає розслаблення судинної стінки за допомогою гіперполяризації мембран гладеньком'язових клітин. При багатьох патологічних процесах розслаблення судинної стінки у разі стимуляції ендотелію зменшується. Пригнічене розслаблення судин у відповідь на дію ендотеліальних дилататорів продемонстровано при експериментальному

атеросклерозі [5], у щурів із генетично детермінованою гіпертензією [15] тощо. Останнім часом встановлено, що подібний ефект викликається і впливом на тварин іонізуючої радіації [6, 10]. Подібність проявів судинної дисфункції при таких різноманітних патологічних процесах дозволяє висунути гіпотезу про схожість механізмів, що призводять до змін скоротливості судинної стінки. Одним із засобів фармакологічної корекції порушеної реактивності судинної стінки є застосування фосфатидилхолінових ліпосом (ФХЛ). Останні здатні запобігати розвитку гіпоксичних ефектів у кровоносних судинах здорових щурів завдяки наявності антиоксидантних властивостей [3], а також сприяти відновленню функціональних вла-

© А.І. Соловійов, С.М. Тишкін, О.С. Хромов, О.В. Стефанов

стивостей судин щурів зі спонтанною гіпертензією [13, 15]. Тому мета нашої роботи: по-перше, на прикладі щурів із генетично детермінованою гіпертензією і кролів, що зазнали впливу іонізуючої радіації, виявити загальні закономірності розвитку дисфункції судинної стінки, притаманні цим двом різним патологічним процесам; по-друге, виходячи зі схожості явищ, що виникають при гіпертензії та іонізуючому опроміненні, застосувати ФХЛ для корекції змін скорочувальної активності судин, яка викликана іонізуючою радіацією.

МЕТОДИКА

In vitro. Експерименти проводили на кільцевих сегментах аорти щурів лінії Вістар – Кіото (контроль) і спонтанно гіпертензивних щурів (СГЩ) масою 250 – 300 г, а також на кільцевих сегментах грудної аорти кролів породи шиншила масою 2,5 – 3 кг. Реєстрацію скорочувальної активності здійснювали в ізометричному режимі. Перфузію препаратів проводили термостатованим (36 – 37 °С) стандартним розчином Кребса. Дослідження дилататорних реакцій здійснювали на фоні попереднього скорочення судин фенілефрином у концентрації 10^{-5} моль/л. Розслаблення виражали у відсотках щодо цього скорочення. Як ендотелійзалежний дилататор, був використаний ацетилхолін (АХ) у концентрації 10^{-5} моль/л. Усі досліди проводили на фоні індометацину (10^{-5} моль/л) – блокатора синтезу простагліну.

In vivo. Експерименти виконано на 50 дорослих нормотензивних білих щурах-самцях лінії Вістар – Кіото і 20 СГЩ масою 300 – 350 г. Досліди проводили під внутрішньоочеревинним наркозом сумішшю хлоралози й уретану (1:10; із розрахунку 5 мг хлоралози на 100 г маси тіла). Усіх тварин утримували на стандартному раціоні віварію.

Після настання хірургічної стадії наркозу виділяли й оголювали *v. jugularis superficialis sin.*, *aa. carotis communis sin. et dext.* Ліві вену й артерію катетеризували тefлоновими катетерами; внутрішньовенно вводили гепарин із розрахунку 25 од. на 100 г маси тіла. Після стабілізації артеріального тиску через праву сонну артерію проводили ретроградну катетеризацію порожнини лівого шлуночка серця мікрокатетером.

Хвилинний об'єм крові (ХОК) визначали методом трансоракальної тетраполяричної реоплетизмографії за допомогою реоплетизмографа РПГ 2-02. Тиск крові в судинній системі вимірювали датчиком тиску Isotec (HSE, Німеччина), а в порожнині лівого шлуночка серця – датчиками тиску Millar Mikro-TIP SPR-249 і перетворювачем TC-510 (“Millar Instruments, Inc”., США).

Накопичення й обробку зареєстрованих сигналів здійснювали за допомогою програми “Haemodyn” (HSE, Німеччина). Перетворення сигналів у цифрову форму забезпечувалося аналого-цифровим конвертором (ADC; HSE, Німеччина).

У разі проведення хронічного експерименту, спрямованого на вивчення впливу курсового введення ФХЛ, визначення артеріального тиску у щурів здійснювали вимірювальним комплексом SPHYGMO-MANOMETER S-2 (HSE, Німеччина).

Зовнішнє одноразове опромінення тварин проводили джерелом ^{60}Co у дозі 6 Гр і потужністю 0,845 Гр/хв. Експерименти виконували на 9-ту добу після опромінення.

Як блокатор NO-синтази, застосовували N^0 -нітро-L-аргінін у концентрації $3 \cdot 10^{-4}$ моль/л, а для блокади калієвих каналів (з відкриттям яких пов'язують дію EDHF) використовували апамін (10^{-7} моль/л) і харибдотоксин (10^{-7} моль/л).

Для приготування ФХЛ використовували фармакологічний препарат «Ліпін» (ЗАО «Біолек», Харків, Україна). Конт-

рольним і дослідним шурам ФХЛ вводили одноразово внутрішньовенно в дозі 30 мг/кг. При курсовому введенні ФХЛ ін'єкції здійснювали раз на добу протягом семи діб. У дослідках *in vitro* ФХЛ додавали в робочу камеру в концентрації 0,1 мг/мл.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

In vitro. Реакція аорти СГЩ на АХ була значно знижена і становила приблизно 50 % від величини цієї реакції в аорті здорових щурів. Аналогічне пригнічення реакції на АХ у грудній аорті кролів викликала і дія іонізуючої радіації в дозі 6 Гр на 9-ту добу після одноразового опромі-

нення (рис. 1). Блокатор NO-синтази N^o-нітро-L-аргінін викликав істотне зменшення дилататорної реакції на АХ у судинах нормотензивних щурів, а також кролів контрольної групи. Інша картина спостерігалась у судинах СГЩ, а також опромінених кролів, коли дія N^o-нітро-L-аргінину не призводила до достовірних змін амплітуди розслаблення на АХ (див. рис. 1). Ці факти можуть свідчити про відсутність пов'язаної з NO-синтазою компоненти ендотеліязалежного розслаблення в судинах СГЩ, також як і в судинах опромінених кролів, що говорить про пригнічення цієї компоненти у разі гіпертензії, а також у процесі змін судинної реактивності після опромінення. Розслаблення на АХ, що залишилося після блокади NO-син-

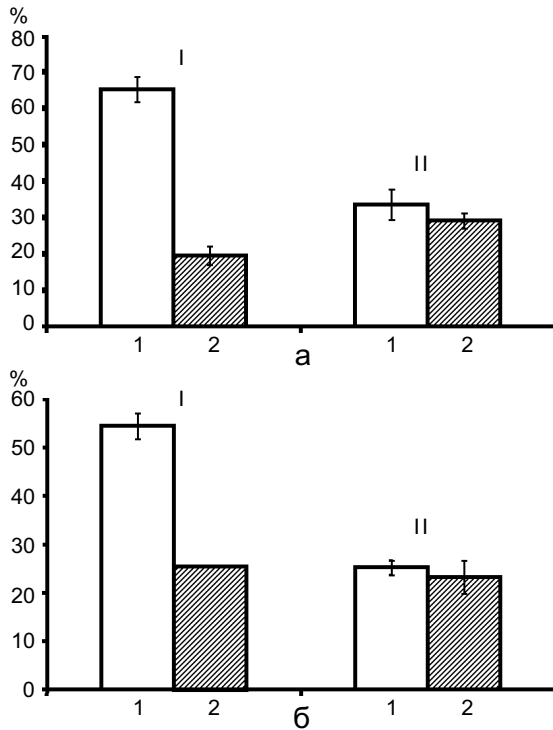


Рис. 1. Вплив блокатора NO-синтази на ендотеліязалежне розслаблення, викликане дією ацетилхоліну (АХ) на кільцеві сегменти аорти щурів і кролів: а – I – нормотензивні щури (контроль), II – спонтанно гіпертензивні щури; б – I – здорові кролі (контроль), II – опромінені кролі (6 Гр, ⁶⁰Со, 9-та доба); 1 – АХ, 2 – АХ і L-NA – N^o-нітро-L-аргінін (3 · 10⁻⁴ моль/л). Усі експерименти проведено на фоні попереднього скорочення ГМ фенілефринном (10⁻⁵ моль/л), величина якої прийнята за 100%. * P<0,05; n=16–18 (тут і на рис. 2).

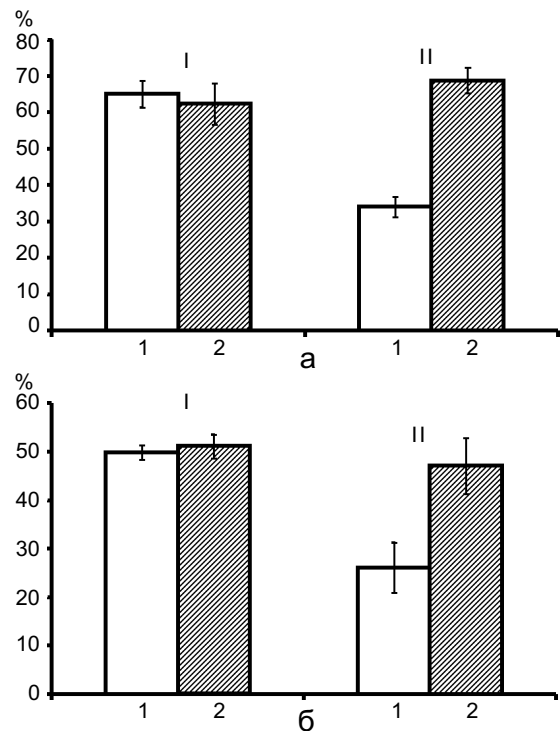


Рис. 2. Вплив фосфатидилхолінових ліпосом на ендотеліязалежне розслаблення, викликане дією ацетилхоліну (АХ) на кільцеві сегменти аорти щурів і кролів: а – I – нормотензивні щури (контроль), II – спонтанно гіпертензивні щури; б – I – здорові кролі (контроль), II – опромінені кролі (6 Гр, ⁶⁰Со, 9-та доба); 1 – АХ, 2 – АХ і ліпосоми.

тази, цілком усувалося селективними блокаторами кальційзалежних калієвих каналів апаміном і харибдотоксином як у судинах гіпертензивних щурів, так і в судинах опроміненних кролів. На підставі цих результатів можна зробити висновок, що за даних патологічних процесів ендотелійзалежне розслаблення судин щурів і кролів цілком визначається дією EDHF.

На рис. 2 проілюстрована дія ФХЛ на судини здорових і гіпертензивних щурів, а також на судини здорових і опроміненних кролів. При введенні ФХЛ у робочу камеру, величини розслаблення на АХ не змінювались у судинах здорових тварин обох видів. Інша ситуація спостерігалась у су-

динах гіпертензивних щурів і опроміненних кролів. В обох випадках під дією ФХЛ відбувалося відновлення реакцій на АХ до значень, характерних для судин контрольних тварин.

Внутрішньоочеревинне введення ФХЛ кролям через 1 год після опромінення призводило до того, що на 9-ту добу не відзначалося достовірного пригнічення дилататорних реакцій судин на АХ. Це свідчило про те, що введення ФХЛ перешкоджало розвитку викликаних іонізуючим опроміненням порушень судинної реактивності до ендотелійзалежних впливів. Слід зазначити, що введення ФХЛ кролям за 1 год до опромінення не викликало репаруючого ефекту,

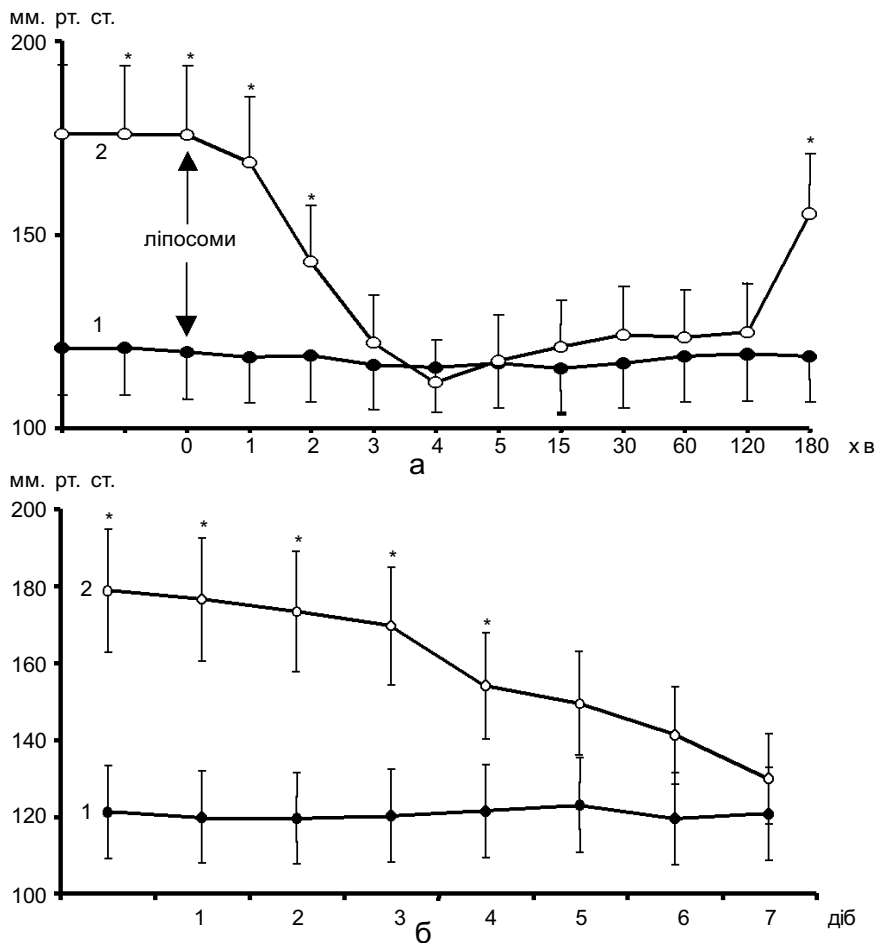


Рис. 3. Вплив одноразового (а) та курсового введення (б) фосфатидилхолінових ліпосом спонтанно гіпертензивним щурам на зміни систолічного артеріального тиску: 1 – нормотензивні щури, 2 – спонтанно гіпертензивні щури. * P<0,05; n=15.

і реакція судин на 9-ту добу після опромінення залишалася значно зниженою.

In vivo. У СГЩ поряд із вираженою артеріальною гіпертензією (систолічний артеріальний тиск: $182,5 \pm 15,4$ щодо $123,1$ мм рт. ст. $\pm 8,4$ мм рт. ст. у нормотензивних щурів) і периферичною вазоконстрикцією (загальний периферичний опір: $285,1 \pm 28,6$ порівняно з $118,5$ мН·м·с⁻⁴ $\pm 12,3$ мН·м·с⁻⁴) спостерігалася зниження серцевого викиду (ХОК: $49,6 \pm 5,1$ щодо $63,5$ мл/хв $\pm 7,4$ мл/хв). Усі зазначені зміни були статистично достовірними.

Введення ФХЛ контрольним тваринам не призводило до достовірних змін артеріального тиску крові, серцевого викиду й загального периферичного опору. Разом з цим спостерігалася деяке зменшення (на 20 – 25 %) частоти серцевих скорочень. Подібні дані отримано і в інших дослідженнях [1, 4].

Введення ФХЛ тваринам експериментальної групи викликало зміни кровообігу. Це виражалося в нормалізації як рівня артеріального тиску (рис. 3,а) і загального периферичного опору ($158,6$ мН·м·с⁻⁴ $\pm 18,5$ мН·м·с⁻⁴), так і ХОК ($58,4$ мл/хв $\pm 4,3$ мл/хв). Цей ефект зберігався протягом 110 – 120 хв. При цьому гіпотензивна дія

ФХЛ розвивалася впродовж перших 3–4 хв.

У хронічних експериментах, як і в гострих, перше введення ФХЛ ненаркотизованим щурам викликало аналогічний гіпотензивний ефект. Дія препарату тривала як мінімум 90 хв, потім тиск крові повертався до початкового підвищеного рівня.

Друга, третя і четверта ін'єкції ФХЛ викликали подібні з першим введенням препарату зміни систолічного артеріального тиску. Проте вже при четвертому введенні ФХЛ він залишився достовірно зниженим і через добу. Таким чином, виявилось, що чотирьох введень препарату достатньо для стійкого зниження артеріального тиску протягом доби. Починаючи з цього моменту, абсолютні значення систолічного артеріального тиску не відрізнялися від аналогічних показників у здорових тварин. Подальші введення ФХЛ не чинили суттєвої додаткової дії (див.рис. 3,б). Артеріальний тиск у щурів експериментальної групи був близьким до нормального рівня, і цей ефект зберігався протягом наступних двох тижнів.

У опромінених щурів було виявлено підвищення рівня систолічного артеріального тиску, що розвивалося на 7 – 9-ту добу після променевого впливу (185 мм

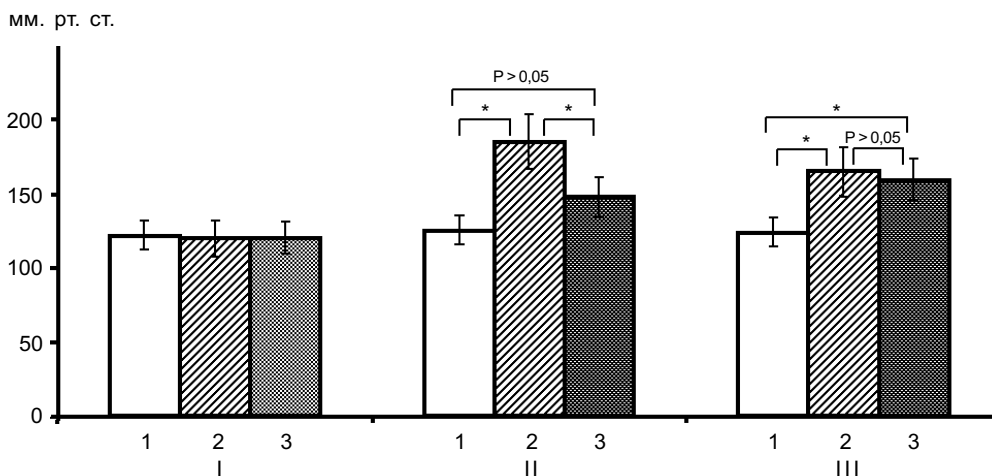


Рис. 4. Вплив одноразового введення фосфатидилхолінових ліпосом опроміненим щурам на систолічний артеріальний тиск: 1 – контроль, 2 – 5 Гр, 3 – 5 Гр і ліпосоми; I – вихідний стан, II – 9 діб, III – 180 діб. * P<0,05, n=10.

рт. ст. ± 15 мм рт. ст.), і зберігалося протягом півріччя (180-ту добу – 165 мм рт. ст. ± 17 мм рт. ст.). Одноразове введення ФХЛ через 1 год після опромінення значною мірою зменшувало цей ефект. На 9-ту добу пострадіаційного періоду артеріальний тиск достовірно не відрізнявся від рівня щурів контрольної групи (рис. 4). Проте одноразове введення ФХЛ не призводило до стійкої тривалої нормалізації тиску крові, і через 6 міс систолічний артеріальний тиск у опромінених тварин, яким вводили або не вводили ФХЛ, не відрізнявся і був істотно підвищеним порівняно з тваринами контрольної групи.

Отримані результати свідчать про те, що у опромінених тварин розвивається скорочувальна судинна дисфункція, що характеризується зменшенням ендотеліальної залежного розслаблення внаслідок пригнічення NO-залежної компоненти. При цьому здатність судини до дилатації зумовлена переважно дією ендотеліальної залежного гіперполяризувального фактора. Очевидно, цей механізм розслаблення судин є стійким до дії іонізуючого опромінення.

Зменшення ендотеліальної дилатації у разі променевого ураження виявлено і на інших типах судин [8, 11, 12, 18]. Зміни реактивності судин, що призводять, зрештою, до порушення регуляції кровообігу, спостерігаються і за інших патологічних процесів, зокрема, при артеріальній гіпертензії. Встановлено, що як і у випадку променевого ураження у судинах щурів з генетично детермінованою гіпертензією NO-залежна компонента зменшена, а ендотеліальної залежне розслаблення здійснюється через EDHF. Схожість проявів ендотеліальної дисфункції при цих патологічних процесах дозволяє очікувати підвищення артеріального тиску у тварин, що зазнали дії іонізуючої радіації. Дійсно, у опромінених щурів спостерігається стійке і значне підвищення артеріального тиску. Таке ж явище відзначається

я й у людей, які брали участь у ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи. Отримані результати дозволяють припустити, що в основі підвищення артеріального тиску при генетично детермінованій гіпертензії та після іонізуючого опромінення лежить ендотеліальна дисфункція. Певно, можна очікувати, що впливи, спрямовані на усунення цієї дисфункції, повинні призвести до нормалізації тиску крові.

Показано, що одним з головних механізмів дії ФХЛ є їхній вплив на судинний ендотелій. Застосування його при деяких патологічних процесах в експериментах *in vitro* призводило до відновлення здатності судин до нормального ендотеліальної залежного розслаблення. Зокрема це продемонстровано при гіпоксії [13], у судинах гіпертензивних щурів [15], а також при септичному шоку [7].

Дійсно, у досліджах *in vitro* виявлено відновлення скорочувальної функції судин опромінених тварин. Більше того, було встановлено, що застосування ФХЛ перешкоджає розвитку індукованого радіацією підвищення артеріального тиску і сприяє нормалізації тиску крові у СГЩ.

Відомо, що одним з основних наслідків радіаційного впливу є поява в організмі великої кількості кисневих радикалів і активація ланцюгових процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Активація ПОЛ характерна і для артеріальної гіпертонії. Оскільки в умовах надлишку вільних радикалів відбувається прискорена інактивація оксиду азоту, що секретується ендотелієм, можна припустити, що в основі нормалізуючої дії ліпосом на тонус у судин лежать їх антиоксидантні властивості. Водночас, у судинах гіпертензивних і опромінених тварин виявлене парадоксальне збільшення порівняно з нормою кількості NO, що звільняється з ендотелію. При цьому в обох випадках спостерігається порушення нормальної залежності між кількістю вивільненого NO і

ступенем розслаблення судин [14, 16, 17]. Пригнічення дилататорної реакції при наявності підвищеної продукції оксиду азоту може свідчити про зменшення його біодоступності для гладеньком'язових клітин. Це може бути зумовлено інактивацією вільними радикалами частини NO в субендотеліальній ділянці. Встановлена здатність ФХЛ відновлювати нормальну кореляцію між виділенням оксиду азоту і ступенем розслаблення судинного препарату, а також нормалізувати секреторні властивості ендотелію [2]. На підставі цих фактів важко пояснити дію ФХЛ тільки їх антиоксидантними властивостями. Можливим механізмом такої дії ліпосом може бути взаємодія з клітинними мембранами, що призводить до відновлення їхньої структурної цілісності [9]. Це, у свою чергу, може сприяти нормалізації функціонального стану ендотелію, відновленню синтезу біологічно активних речовин дилататорної природи і зниженню артеріального тиску.

A.I. Soloviev, S.M. Tishkin, A.S. Khromov, A.V. Stefanov

CHANGE IN CONTRACTILE VASCULAR FUNCTION IN ARTERIAL HYPERTENSION OF DIFFERENT GENESIS AND ITS CORRECTION WITH PHOSPHATIDYLCHOLINE LIPOSOMES

We examined the effects of phosphatidylcholine liposomes (PCL) upon the contractile vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats (SHR) and γ -irradiated (^{60}Co , 6 Gy) rats and rabbits. A significant impairment of endothelium-dependent relaxation was evident in both SHR and irradiated animals. An important novel finding of these experiments is that the impairment was mainly due to the loss of NO-dependent component of relaxation, with the component of relaxation mediated by EDHF being preserved. PCL were found to restore endothelium-dependent relaxation in both SHR and the irradiated vascular tissues. It is important to note that irradiated animals exhibited distinct and sustained signs of hypertension (blood pressure (BP) increased from 122 ± 8 to 185 ± 6 mm Hg). Being administered in a single dose of 30 mg/kg, 1 h after irradiation, PCL prevented hypertension development in an early post-irradiated period (9 days). At a later post-irradiated period (6 months), PCL in the single dose lost such a protective effect. Single administration of PCL in SHR led to a transient decrease in BP, but their repeated daily administration caused a persistent decrease in BP up to its normalization as early as in 4 days. These results

suggest that PCL possess hypotensive activities due to their ability to normalize endothelial function.

Institute of Pharmacology & Toxicology, Academy of Medical Sciences, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Булгаков В.Г., Моргунов А.А., Биленко М.В. Влияние фосфолипидов различного состава на тонус коронарных сосудов и сократительную способность миокарда // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1987. – **104**, № 12. – С. 643 – 646.
2. Соловьев А.И., Тишкин С.М., Паршиков А.В. и др. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции при действии ионизирующей радиации: роль оксида азота и эндотелий-зависимого гиперполяризующего фактора. – В кн.: Материалы II Международной конференции «Микроциркуляция и ее возрастные изменения» (22-24 мая 2002 г. Киев). – С. 284 – 286.
3. Стефанов А.В., Пожаров В.П., Миняйленко Т.Д. и др. Биохимический эффект липосом при гипоксических состояниях различной этиологии // Вестн. АМН СССР. – 1990. – № 6. – С. 47 – 51.
4. Стефанов А.В., Хромов А.С., Жукова А.В. и др. Предупреждение постишемических повреждений миокарда с помощью липосом // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. – **113**, № 6. – С. 590 – 593.
5. Тараненко В.М., Талаева Т.В., Тишкин С.М. и др. Влияние гиперхолестеринемии на электрические и сократительные свойства сосудистой стенки // БЭ-БиМ. – 1989. – № 10. – С. 400 – 401.
6. Тараненко В.М., Тишкин С.М., Руднев М.И. Изменения реактивности сосудистой стенки под влиянием ионизирующего облучения // Докл. АН СССР. – 1992. – **322**, № 3. – С. 600 – 603.
7. Хромов О.В., Стефанов О.В., Жукова А.В., Долломан Л.Б. Використання лецитинових ліпосом для попередження порушень серцевої діяльності при розвитку гнійної інфекції // Ліки. – 1995. – № 4. – С. 38 – 43.
8. Beckman J.A., Thakore A., Kalinowski B.H. et al. Radiation therapy impairs endothelium-dependent vasodilation in humans // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – **37**, № 3. – P. 761 – 765.
9. Lasic D.D. Liposomes: from physics to application. – Amsterdam – London – New – York – Tokyo: Elsevier, 1993. – 575 p.
10. Maynard K.I., Stewart-Lee A.L., Milner P. et. al. X-irradiation attenuates relaxant responses in the rabbit ear artery // Brit. J. Pharmacol. – 1992. – **105**, № 1. – P. 126 – 128.
11. Menendez J.C., Casanova D., Amado J.A. et al. Effects of radiation on endothelial function // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1998. – **41**, № 4. – P. 905 – 913.
12. Qi F.Z., Sugihara T., Hattori Y. et. al. Functional and

- morphological damage of endothelium in rabbit ear artery following irradiation with cobalt⁶⁰ // *Brit. J. Pharmacol.* – 1998. – **123**, № 4. – P. 653 – 660.
13. Soloviev A.I., Bazilyuk O.V., Stefanov A.V. et al. Phospholipid vesicles (liposomes) possess the ability to support vascular smooth muscle contractile activity under hypoxia // *Biol. Mem.* – 1993. – **6**, № 5. – P. 667 – 675.
14. Soloviev A.I., Parshikov A.V., Stefanov A.V. Evidence for the involvement of protein kinase C in depression of endothelium-dependent vascular responses in spontaneously hypertensive rats // *J. Vasc. Res.* – 1998. – **35**. – P. 325 – 331.
15. Soloviev A.I., Stefanov A.V., Bazilyuk O.V. et al. Phospholipid vesicles (liposomes) restore endothelium-dependent cholinergic relaxation in thoracic aorta from spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertens.* – 1993. – **11**. – P. 623 – 627.
16. Soloviev A., Tishkin S., Parshikov A. et al. Depression of endothelium-dependent relaxation despite normal release of nitric oxide in the aorta of spontaneously hypertensive rats: possible role of protein kinase C. In: *Endothelium-Dependent Hyperpolarization* / Ed. P. Vanhoutte. – Harwood Academic Publishers, 1999. – P. 289 – 296.
17. Soloviev A.I., Tishkin S.M., Parshikov A.V. et al. The EDHF-dependent but not the NO-dependent component of the acetylcholine-induced relaxation of the rabbit aorta resistant to ionized radiation. In: *EDHF* / Ed. P. Vanhoutte, 2000. – Taylor and Francis, 2001. – P. 400 – 410.
18. Sugihara T., Hattori Y., Yamamoto Y. et al. Preferential impairment of nitric oxide – mediated endothelium-dependent relaxation in human cervical arteries after irradiation // *Circulation.* – 1999. – **100**, № 6. – P. 635 – 641.

*Ін-т фармакології та токсикології АМН України,
Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 22.10.2002*