

Состояние стенки артерий эластического типа у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка

Л.Ф. Бартош, Л.В. Мельникова

ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Пенза, Россия

Бартош Л.Ф. — заведующий кафедрой терапии, семейной медицины, эндокринологии, д.м.н., профессор ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Росздрава»; Мельникова Л.В. — заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики, к.м.н. ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Росздрава».

Контактная информация: ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», ул. Стасова, д. 8А, 440060 г. Пенза, Россия. Тел.: +7 (908) 523-63-45. Факс: +7 (412) 43-58-97. E-mail: mmlv@mail.ru (Мельникова Людмила Владимировна).

Резюме

Цель исследования. Оценить состояние стенки общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией с различными вариантами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). **Материалы и методы.** Обследовано 102 больных 30–65 лет с эссенциальной артериальной гипертензией. Средняя продолжительность артериальной гипертензии составила $7,1 \pm 1,2$ года. Проводилось ультразвуковое исследование сердца и общих сонных артерий. Были сформированы подгруппы в зависимости от варианта геометрического ремоделирования ЛЖ по рекомендациям A. Canau et al. (1992). Оценивались структурные изменения стенки общих сонных артерий и параметры центральной гемодинамики. **Результаты.** В подгруппе пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ определялись высокие значения индекса жесткости ($6,81 \pm 1,1$ усл. ед.) и толщины комплекса интима-медиа ($1,0 \pm 0,18$ мм) сосудистой стенки, достоверно отличающиеся от подгрупп с нормальным вариантом ЛЖ и эксцентрической гипертрофией ЛЖ (ЭГЛЖ) ($p < 0,05$). Больные с ЭГЛЖ имели больший внутренний диаметр сонных артерий, составивший $6,42 \pm 0,2$ мм, по сравнению с другими подгруппами ($p < 0,05$). **Выводы.** При эссенциальной артериальной гипертензии наблюдаются различия структурных особенностей стенки эластических артерий в зависимости от варианта ремоделирования левого желудочка.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артерии эластического типа, ремоделирование, левый желудочек.

Elastic artery wall in hypertensive patients with different patterns of left ventricle remodeling

L.F. Bartosh, L.V. Melnikova

Penza University of Advanced Medical Studies, Penza, Russia

Corresponding author: Penza University of Advanced Medical Studies, 8A Stasov st., 440060 Penza, Russia. Phone: +7 (908) 523-63-45. Fax: +7 (412) 43-58-97. E-mail: mmlv@mail.ru (Melnikova Lyudmila, MD, PhD, the chief of the department of the ultrasound diagnostic methods).

Abstract

Objective. To estimate common carotid arteries wall state in hypertensive patients with different types of left ventricle (LV) remodeling. **Materials and methods.** 102 patients 30–65 years old with essential arterial hypertension were examined. The average arterial hypertension duration was $7,1 \pm 1,2$ years. Ultrasound examination of heart and common carotid arteries was performed. The subgroups were formed depending on the type of geometric left ventricle remodeling recommended by A. Canau et al. (1992). Structural changes of common carotid arteries walls and central hemodynamics parameters were estimated. **Results.** Patients with concentric left ventricle hypertrophy demonstrated high arterial stiffness index ($6,81 \pm 1,1$ units) and thickness of arterial intima-media complex ($1,0 \pm 0,18$ mm), significantly differing from subgroups with normal type of LV and eccentric hypertrophy of LV (EHLV) ($p < 0,05$). Patients with EHLV have bigger internal diameter of carotid arteries ($6,42 \pm 0,2$ mm) as compared to other subgroups ($p < 0,05$). **Conclusion.** Patients with essential arterial hypertension show different structural changes of elastic arteries wall depending on the type of left ventricle remodeling.

Key words: arterial hypertension, elastic arteries, remodeling, left ventricle.

Статья поступила в редакцию: 13.12.08. и принята к печати: 12.02.09.

Введение

Согласно современным представлениям, артериальная гипертензия рассматривается как многофакторное заболевание сердечно-сосудистой системы, характеризующееся перемежающимся или длительным повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), систолического и диастолического артериального давления (АД) в результате возрастания реактивности сосудов [1]. В последние годы много внимания уделяется изучению состояния эластических артерий, демпфирующих колебания давления и превращающих пульсирующий кровоток в постоянный. Артерии выполняют функцию буфера — *windkessel* (воздушная камера, нем.). Потенциальная энергия, накопленная артериальной стенкой при ее растяжении в систолу, переходит в кинетическую энергию при сокращении стенки и продвижении крови через периферическое сосудистое русло во время диастолы [2]. Согласно исследованиям J.D. Ollerenshaw et al. (1988), повышение механического воздействия кровотока на стенку крупных артерий ведет к ее утолщению.

Сведения, касающиеся состояния стенки эластического типа при различных геометрических вариантах ремоделирования левого желудочка, малочисленны. В связи с этим возникла необходимость проведения исследования, уточняющего характер структурных изменений в поражаемых при артериальной гипертензии сосудах.

Материалы и методы

В исследование включено 102 больных (51 мужчина и 51 женщина) в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст $51,6 \pm 10,5$ года) с эссенциальной артериальной гипертензией, диагностируемой при систолическом АД более 140 мм рт. ст. и/или диастолическом АД более 90 мм рт. ст. В целом по контингенту среднее АД находилось в пределах от 76 до 164 мм рт. ст. (в среднем 127 ± 31 мм рт. ст.). Средняя продолжительность артериальной гипертензии в группе наблюдения составила $7,1 \pm 1,2$ года. У всех пациентов была диагностирована вторая стадия гипертонической болезни.

Критериями исключения являлись: неудовлетворительная ультразвуковая визуализация сердца и сосудов, конечный диастолический размер левого желудочка более 60 мм, патологическая извитость и стенозы сонных артерий, нарушения сердечного ритма, патология клапанного аппарата сердца, острые нарушения коронарного и мозгового кровообращения.

Осмотр производился в одинаковое время суток, после 3х-дневной отмены антигипертензивных препаратов. Ультразвуковое исследование сердца и общих сонных артерий (ОСА) выполнялось на аппарате Vivid 7 Dimension. Масса миокарда левого желудочка определялась по формуле Devereux R.B. (1977), а затем индексировалась к площади поверхности тела. Критерием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) считали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) для мужчин более 125 г/м^2 , для женщин — более 110 г/м^2 . Рассчитывалась относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС) по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР}, \text{ где}$$

ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки,

ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер левого желудочка.

Распределение на подгруппы производилось на основании величины показателей ИММЛЖ и ОТС по рекомендации A. Canau et al. (1992). Выделялись следующие типы ремоделирования: нормальный геометрический вариант левого желудочка (НЛЖ) при отсутствии ГЛЖ, $\text{ОТС} < 0,45$; концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) при отсутствии ГЛЖ, $\text{ОТС} \geq 0,45$; концентрическая ГЛЖ (КГЛЖ) при наличии ГЛЖ, $\text{ОТС} \geq 0,45$; эксцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ) при наличии ГЛЖ, $\text{ОТС} < 0,45$.

Среднее артериальное давление (АДср) в подгруппе с НЛЖ находилось в пределах от 77 до 146 мм рт. ст. (в среднем 107 ± 11 мм рт. ст.), с КРЛЖ — от 76 до 142 (в среднем 129 ± 11 мм рт. ст.), с КГЛЖ — от 84 до 164 мм рт. ст. (в среднем 141 ± 11 мм рт. ст.), с ЭГЛЖ — от 88 до 154 мм рт. ст. (в среднем 131 ± 10 мм рт. ст.).

Величина ОПСС рассчитывалась по формуле Пуазейля:

$$\text{ОПСС} = \text{АДср} \times 1333 \times 60 / \text{МОК} \text{ (дин/см/с}^{-5}\text{)}, \text{ где}$$

$$\text{АДср} = (\text{САД} + 2 \times \text{ДАД}) / 3 [2], \text{ где}$$

МОК — минутный объем крови,

САД — систолическое АД,

ДАД — диастолическое АД.

При сканировании ОСА оценивались их параметры справа и слева с расчетом средних значений. Измерялась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. В М-режиме с синхронной записью ЭКГ измерялся диаметр просвета ОСА в систолу и диастолу. Для сравнения между группами использовалось среднее значение, равное половине суммы систолического и диастолического диаметров.

Измерение АД в плечевой артерии проводилось дважды по стандартной методике непосредственно перед началом ультразвукового исследования; в расчет принималось среднее систолическое, диастолическое и пульсовое давление по двум измерениям.

Для оценки структурно-функциональных свойств ОСА определялся индекс жесткости (*stiffness index* β) по формуле:

$$\beta = \log (\text{САД}/\text{ДАД}) / (\Delta D/D) \text{ (усл. ед.)}, \text{ где}$$

D — диаметр артерии;

ΔD — изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла;

САД — систолическое АД;

ДАД — диастолическое АД [6].

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. При анализе материала рассчитывались средние величины (M), их стандартные отклонения (σ). При сравнении средних значений использовался двусторонний t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения применялись непараметрические критерии Mann-Whitney и Wilcoxon. Для анализа попарной взаимосвязи количественных признаков независимо от вида распределения использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Различия средних

Таблица 1

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТЕНКИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (М ± σ)

Показатели	НЛЖ (n = 30)	КРЛЖ (n = 18)	КГЛЖ (n = 20)	ЭГЛЖ (n = 34)
	1	2	3	4
Индекс жесткости, усл. ед.	5,50 ± 0,60 ^{3,4}	5,46 ± 0,40 ^{3,4}	6,81 ± 1,10 ^{1,2,4}	6,28 ± 0,35 ^{1,2,3}
Диаметр ОСА, мм	6,09 ± 0,52 ⁴	6,10 ± 0,80 ⁴	6,2 ± 0,44 ⁴	6,42 ± 0,20 ^{1,2,3}
Комплекс интима-медиа, мм	0,82 ± 0,12 ^{2,3}	0,98 ± 0,12 ^{1,4}	1,00 ± 0,18 ^{1,4}	0,87 ± 0,11 ^{2,3}

Примечания: НЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка; КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка; КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; ¹ — $p < 0,05$ при сравнении с НЛЖ; ² — $p < 0,05$ при сравнении с КРЛЖ; ³ — $p < 0,05$ при сравнении с КГЛЖ; ⁴ — $p < 0,05$ при сравнении с ЭГЛЖ.

величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Выделенные подгруппы не имели различий по возрасту и полу. Достоверной корреляционной связи показателей, характеризующих состояние сосудистой стенки, с величиной АД и продолжительностью артериальной гипертензии не обнаружено. Длительность артериальной гипертензии и параметры ремоделирования левого желудочка также не были взаимосвязаны между собой.

При анализе взаимосвязи ИММЛЖ со структурными характеристиками стенки ОСА была установлена достоверная корреляция с индексом жесткости ($r = 0,29$, $p = 0,01$), диаметром ОСА ($r = 0,26$, $p = 0,009$), КИМ ($r = 0,27$, $p = 0,005$). Взаимосвязи между относительной толщиной стенки левого желудочка и теми же параметрами сонных артерий обнаружено не было, но была выявлена корреляция с ОПСС ($r = 0,31$, $p = 0,01$).

Состояние стенки ОСА у больных с различными вариантами ремоделирования имело свои особенности (табл. 1). Так, индекс жесткости ОСА был увеличен у пациентов с

ГЛЖ: в подгруппе с КГЛЖ он составил $6,81 \pm 1,10$ усл. ед., а с ЭГЛЖ — $6,28 \pm 0,35$ усл. ед. ($p = 0,01$). В подгруппах с нормальной массой левого желудочка этот показатель оказался достоверно меньше ($p < 0,05$), чем при ГЛЖ. Толщина КИМ у больных с КРЛЖ и КГЛЖ ($0,98 \pm 0,12$ и $1,0 \pm 0,18$ мм соответственно) достоверно не различалась, но была значительно больше, чем у лиц с НЛЖ и с ЭГЛЖ ($p < 0,05$). Диаметр ОСА оказался практически одинаков у больных с нормальным и концентрическими вариантами левого желудочка и был достоверно больше в подгруппе с ЭГЛЖ, составив $6,42 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$ при сравнении с другими подгруппами).

Параметры центральной гемодинамики по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) у больных артериальной гипертензией при различных вариантах ремоделирования левого желудочка приведены в табл. 2. Величина ОПСС у пациентов с НЛЖ была наименьшей среди всех подгрупп — 1714 ± 439 дин/см/с⁻⁵. В подгруппах с концентрическими вариантами ремоделирования наблюдалось достоверное увеличение ОПСС (2297 ± 408 дин/см/с⁻⁵ в группе с КРЛЖ и 2356 ± 312 дин/см/с⁻⁵ в группе с КГЛЖ) по сравнению с двумя другими ($p < 0,05$). У больных с ЭГЛЖ данный показатель занимал промежуточное

Таблица 2

ПАРАМЕТРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (М ± σ)

Показатели	НЛЖ (n = 30)	КРЛЖ (n = 18)	КГЛЖ (n = 20)	ЭГЛЖ (n = 34)
	1	2	3	4
ОПСС, дин/см/с ⁻⁵	1714 ± 439 ^{2,3,4}	2297 ± 408 ^{1,4}	2356 ± 312 ^{1,4}	1983 ± 305 ^{1,2,3}
МОК, л/мин.	5,0 ± 0,4 ^{2,3,4}	4,5 ± 0,7 ^{1,4}	4,8 ± 0,6 ^{1,4}	5,3 ± 0,4 ^{1,2,3}
ЧСС, уд/мин.	71 ± 15	68 ± 9	72 ± 11	67 ± 11
УО, мл	71 ± 18	66 ± 13 ⁴	67 ± 15 ⁴	79 ± 17 ^{2,3}
АДср, мм рт. ст.	107 ± 11 ^{2,3,4}	129 ± 11 ^{1,3}	141 ± 11 ^{1,2,4}	131 ± 10 ^{1,3}
САД, мм рт. ст.	154 ± 12 ^{3,4}	159 ± 15 ³	175 ± 16 ^{1,2,4}	161 ± 13 ^{1,3}
ДАД, мм рт. ст.	84 ± 12 ^{2,3,4}	115 ± 13 ^{1,3}	125 ± 12 ^{1,2}	117 ± 18 ¹
ТМЖП, см	0,98 ± 0,08 ^{2,3,4}	1,15 ± 0,12 ^{1,3,4}	1,26 ± 0,07 ^{1,2,4}	1,06 ± 0,09 ^{1,2,3}
ТЗСЛЖ, см	0,96 ± 0,06 ^{2,3}	1,21 ± 0,08 ^{1,3,4}	1,28 ± 0,11 ^{1,2,4}	0,98 ± 0,06 ^{2,3}

Примечания: НЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка; КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка; КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление; МОК — минутный объем крови; ЧСС — частота сердечных сокращений; УО — ударный объем; АДср — среднее артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ¹ — $p < 0,05$ при сравнении с НЛЖ; ² — $p < 0,05$ при сравнении с КРЛЖ; ³ — $p < 0,05$ при сравнении с КГЛЖ; ⁴ — $p < 0,05$ при сравнении с ЭГЛЖ.

положение, его среднее значение составило 1983 ± 305 дин/см/с⁵ ($p = 0,005$ при сравнении с НЛЖ, $p = 0,002$ — с КРЛЖ и $p < 0,001$ — с КГЛЖ). Минутный объем крови (МОК) был наибольшим в подгруппе ЭГЛЖ — $5,3 \pm 0,4$ л/мин. по сравнению с концентрическими вариантами ремоделирования ($p < 0,001$) и НЛЖ ($p = 0,01$). Обращало на себя внимание уменьшение МОК у пациентов с КРЛЖ и КГЛЖ: $4,57 \pm 0,7$ и $4,8 \pm 0,1$ л/мин. соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с НЛЖ и $p < 0,001$ — с ЭГЛЖ).

Обсуждение

В данной работе были проанализированы структурные особенности стенки ОСА и некоторые показатели центральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией при различных вариантах геометрии левого желудочка.

По сведениям Devereux R.B. et al. (1991), параметры ремоделирования левого желудочка не зависят от продолжительности артериальной гипертензии. То же наблюдалось и в проведенном исследовании. Кроме того, доказано, что состояние сосудистой стенки также не коррелирует с длительностью артериальной гипертензии. Это свидетельствует об отсутствии стадийности различных вариантов ГЛЖ и структурных особенностей артерий эластического типа. Наряду с этим, установлено, что параметры сосудистой стенки не зависят и от величины АД. Данный факт может быть объяснен тем, что уровень АД зависит от МОК и ОПСС, а в свою очередь МОК — это произведение ударного объема и частоты сердечных сокращений [2].

Известно, что увеличение жесткости артериальной стенки ведет к нарушению демпфирующей функции артерий и повышению давления в аорте, в артериальном русле и в левом желудочке в конце систолы, что приводит к возрастанию систолического АД [8]. Снижение упругости сосудов инициирует появление ранней отраженной пульсовой волны и возрастание постнагрузки, что способствует развитию ГЛЖ [9–10]. Однако ГЛЖ может быть представлена различными вариантами, такими как концентрическое ремоделирование, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия. В доступных источниках не найдено сведений, раскрывающих взаимосвязь эластичности сосудистой стенки и варианта ремоделирования левого желудочка. Данная работа демонстрирует, что такая зависимость существует. Максимальные значения индекса жесткости наблюдались у пациентов с концентрическими вариантами ремоделирования левого желудочка.

Обращало на себя внимание, что при концентрическом ремоделировании и КГЛЖ наблюдалось утолщение стенки ОСА без уменьшения диаметра просвета сосуда. При ЭРЛЖ увеличивался внутренний диаметр ОСА, а КИМ оставался в пределах нормальных значений. Действительно, для артерий эластического типа в отличие от мышечного (резистивных артерий) не характерно сужение внутреннего просвета. Это может быть объяснено тем, что гладкомышечные клетки в мелких артериях и артериолах ориентированы преимущественно циркулярно, а в крупных артериях они лежат косо и оплетены сетью тонких коллагеновых волокон. При артериальной гипертензии в стенках крупных артерий развивается фиброз,

сочетающийся с изменениями внутренней эластической мембраны, что ведет к снижению эластичности и расширению просвета [11–12].

В исследовании обнаружено, что утолщение КИМ эластических артерий наблюдалось при концентрических вариантах ремоделирования левого желудочка, то есть в тех случаях, когда толщина стенок последнего увеличивалась относительно диаметра его полости. Увеличение КИМ происходит за счет среднего слоя сосудистой стенки. Гладкомышечные клетки среднего слоя крупных артерий содержат сократительные миофибриллы, строение которых такое же, как и в миокарде [13]. В работе P. Korner et al. (1987) утверждается, что гипертрофия гладкомышечных волокон предшествует развитию артериальной гипертензии и обусловлена не повышенным АД, а генетическими особенностями самих гладких мышц.

Правомочна и требует дальнейших исследований гипотеза, что вариант ремоделирования левого желудочка и артерий эластического типа при артериальной гипертензии обусловлен генетически и развивается по одному сценарию.

Таким образом, при эссенциальной артериальной гипертензии наблюдаются различия структурных особенностей стенки артерий эластического типа в зависимости от варианта ремоделирования левого желудочка. Полученные данные подтверждают полиморфизм факторов, влияющих на геометрию левого желудочка.

Литература

1. Михайлов В.В. Основы патологической физиологии. Руководство для врачей. Москва; 2001. — С. 459–482.
2. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. С.-Петербург, 2000. — 114 с.
3. Ollerenshaw J.D., Heagerty A.M., West P.W. et al. The effects of coarctation hypertension upon vascular inositol phospholipids hydrolysis in Wistar rats // *J. Hypertension*. — 1988. — Vol. 6. — P. 733–738.
4. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man // *Circulation*. — 1977. — Vol. 53. — P. 613–618.
5. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 1550–1558.
6. Kawasaki T., Sasayama S., Yagi S. et al. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries // *Cardiovasc. Res.* — 1987. — Vol. 21. — P. 678–687.
7. Devereux R.B., Casale P.N., Savage D.D. et al. Relation of left ventricular mass and geometry in morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 114. — P. 345–352.
8. Бойцов С.С. Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается // *Тер. архив*. — 2006. — Vol. 9. — С. 5–12.
9. London G.M. Role of arterial wall properties in the pathogenesis of systolic hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18. — P. 19–22.
10. O'Rourke M.F. Mechanical principles in arterial disease // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 26. — P. 2–9.
11. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. Москва, 2004. — 22 с.
12. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва, 1997. — 287 с.
13. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. Москва, 1981. — 300 с.
14. Korner P., Jennings G., Esler M. The cardiovascular amplifiers in human primary hypertension and their role in a strategy for detecting the underlying causes // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 65. — P. 1730–1738.