

УДК 616.12-008.331.1:577.352.465.08

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-103-109>

Для цитирования: Носарев А.В., Бирулина Ю.Г., Петрова И.В., Ковалев И.В., Гусакова С.В., Смаглий Л.В., Тесля Е.С., Шаманаев А.Ю., Пушкина Е.В., Медведев М.А. Особенности ион-транспортных процессов в модели артериальной гипертензии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 103–109.

Особенности ион-транспортных процессов в модели артериальной гипертензии

Носарев А.В.^{1,2}, Бирулина Ю.Г.¹, Петрова И.В.¹, Ковалев И.В.¹, Гусакова С.В.¹, Смаглий Л.В.¹, Тесля Е.С.¹, Шаманаев А.Ю.³, Пушкина Е.В.¹, Медведев М.А.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

³ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины (НИИФирМ) имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)
Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение ионных механизмов регуляции сократительной активности сосудистых гладких мышц и мембранного потенциала эритроцитов у спонтанно-гипертензивных крыс.

Материалы и методы. Механографическим методом исследовано действие ацетилхолина (АЦХ), 10 мкМ, и Ca^{2+} -ионофора A23187, 10 мкМ, на контрактильные реакции изолированных гладкомышечных сегментов аорты 11-недельных спонтанно-гипертензивных крыс (spontaneously hypertensive rats, SHR) и крыс Wistar – Kyoto (WKY), индуцированные фенилафрином (ФЭ), 1 мкМ. Крысы SHR были разделены на контрольную и экспериментальные группы в зависимости от типа получаемого лечения (амлодипин 10 мг/кг внутривенно). У крыс SHR измеряли артериальное давление (АД) до и после лечения. Потенциометрическим методом оценивали величину гиперполяризационного ответа (ГО) и активность Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов мембраны эритроцитов крыс SHR.

Результаты. В ответ на стимулирующее воздействие АЦХ и кальциевого ионофора A23187 происходило расслабление гладкомышечных сегментов аорты крыс WKY и SHR, предсокращенных адrenomиметиком ФЭ. На добавление АЦХ сосудистые сегменты крыс SHR отвечали большей дилатацией, чем сегменты крыс WKY, но подобной тенденции не наблюдалось при действии Ca^{2+} -ионофора. Внутривенное введение крысам SHR блокатора Ca^{2+} -каналов L-типа амлодипина вызывало как снижение АД, так и значимое усиление расслабляющего действия холиномиметика и Ca^{2+} -ионофора на интактные сегменты аорты. У крыс SHR отмечено повышение амплитуды ГО активности Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов мембраны эритроцитов.

Заключение. Дилатационные реакции сосудистых гладких мышц крыс SHR обусловлены изменением эндотелиальной функции и Ca^{2+} -зависимой ионной проводимости мембраны миоцитов. Увеличение гиперполяризации мембраны эритроцитов крыс со спонтанной гипертензией связано с активацией калиевых каналов. Селективное воздействие на данные внутриклеточные мишени может служить основой для разработки антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: гладкие мышцы, эритроциты, эндотелиальная дисфункция, ионные каналы.

✉ Носарев Алексей Валерьевич, e-mail: avnosarev@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важных медико-социальных проблем современного мира. Интерес к данному заболеванию обусловлен его широкой распространенностью, частыми и тяжелыми осложнениями, высокой летальностью. АГ является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, которые занимают первые позиции по причине смертности и инвалидизации трудоспособного населения [1].

Развитие АГ связано с эндотелиальной дисфункцией, атеро- и артериосклерозом и патологическим сосудистым ремоделированием [2]. На клеточном и молекулярном уровне АГ сопровождается изменениями экспрессии генов и нарушением секреции сосудорасширяющих и констрикторных факторов. Эти изменения приводят к дизрегуляции сократительной способности гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, следовательно, к повышению артериального давления (АД) и аномальному ремоделированию сосудов [3].

Учитывая тот важный факт, что АГ в своей этиологии и механизмах патогенеза неоднородна, имеет определенные особенности развития и течения процесса, сопровождается необратимыми изменениями в органах-мишенях [4], возникает необходимость использования адекватных экспериментальных моделей данной патологии для всестороннего ее изучения, разработки методов диагностики, профилактики и лечения.

Требования к адекватной экспериментальной модели АГ достаточно высокие, и они должны отражать экспериментальные условия, при которых у лабораторных животных формируется стойкое повышение АД, развиваются специфические поражения органов мишеней, идентичные изменениям у людей, страдающих АГ. Одной из таких моделей могут служить спонтанно-гипертензивные крысы (*spontaneously hypertensive rats*, SHR) [5]. Согласно одной из гипотез, повышение АД у крыс этой линии обусловлено наследственным дефектом ионной проводимости мембраны ГМК резистивных артерий, значительным возрастанием их тонуса и чувствительности к прессорным агентам [6], в том числе развитием эндотелиальной дисфункции.

Цель данной работы – изучение ионных механизмов регуляции сократительной активности сосудистых гладких мышц и мембранного потенциала эритроцитов у спонтанно-гипертензивных крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на животных категории *specific pathogen free* (SPF): 10 гипертензивных крысах линии SHR и 5 нормотензивных крысах линии Wista – Kyoto (WKY), полученных из вивария ИБХ РАН, г. Пушкино. Возраст животных на начало эксперимента составлял 5 нед. Животные опытной группы получали внутривенно амлодипин в дозе 10 мг/кг в 1%-й крахмальной слизи однократно ежедневно в течение 6 нед. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество 1%-й крахмальной слизи.

Систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД соответственно) у крыс регистрировали с помощью системы неинвазивного измерения АД у бодрствующих мелких лабораторных животных NIBP200A (BiopacSystems Inc., США). Запись и обработка данных производились на персональном компьютере с помощью программного обеспечения AcqKnowledge 4.2 for MP150.

Изучение сократительной активности сосудистых сегментов выполняли механографическим методом (Myobath II, WPI, Германия) на изолированных гладкомышечных сегментах грудного отдела аорты 11-недельных крыс SHR и WKY, которых умерщвляли декапитацией под глубоким наркозом (тиопентал натрия, 80 мг/кг). Сосудистые сегменты фиксировали в термостатируемых камерах установки под нагрузкой 500 мг, заполненных физиологическим раствором Кребса (120,4 NaCl, 5,9 KCl, 2,5 CaCl₂, 1,2 MgCl₂, 5,5 глюкозы, 15 C₄H₁₁O₃N [tris(hydroxymethyl)aminometane]). Механическое напряжение (МН) гладкомышечных препаратов измеряли в изометрическом режиме при pH растворов 7,35–7,40. Амплитуду контрольных сократительных ответов интактных сегментов на действие фенилэфрина (ФЭ), 1 мкМ, регистрировали спустя 40–50 мин выдерживания в растворе Кребса и принимали за 100%. Тестировали изменение МН сосудистых сегментов на действие ацетилхолина и Ca²⁺-ионофора A23187 (Merck KGaA, Германия).

Изучение Ca²⁺-зависимой калиевой проницаемости мембраны эритроцитов 11-недельных крыс SHR выполняли потенциометрическим методом посредством регистрации мембранного потенциала клеток (E_m) по изменениям pH среды: $E_m = RT/F (pH_i - pH_0)$, где pH_i и pH₀ – значения pH цитоплазмы и среды инкубации соответственно [7]. Оценивали амплитуду ГО (ΔE), V_1 (скорость гиперполяризации, мэкв ОН⁻/мин·л клеток) и V_2 (скорость восстановления мембранного потенциала, мэкв Н⁺/мин·л клеток).

Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи программы SPSS Statistics 17.0.1 for Windows. Фактические данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1-Q_3)$. Сравнение количественных показателей выполняли при помощи непараметрических критериев: U-критерий Манна – Уитни (U test Mann – Whitney) и T-критерий Вилкоксона (Wilcoxon Singed Ranks Test). Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для крыс линии SHR характерно раннее развитие АГ. В данном исследовании у крыс SHR возрастом 11 нед среднее значения САД составило 205 (155–210) мм рт. ст., а ДАД – 154 (145–160) мм рт. ст. ($n = 5$, $p < 0,05$). У крыс линии SHR после 6-недельного введения амлодипина САД было достоверно ниже на 24% (154 (147–162) мм рт. ст.), ДАД – на 22% (120 (113–128) мм рт. ст.) по сравнению с контрольными животными ($n = 5$, $p < 0,05$).

Воздействие $\alpha 1$ -адреномиметика – ФЭ, 1 мкМ, на сосудистые сегменты крыс WKY и SHR вызвало активацию входящего рецептор-управляемого кальциевого тока в ГМК и приводило к их сокращению (100%). Добавление на этом фоне холиномиметика ацетилхолина (АЦХ), 10 мкМ, или кальциевого ионофора A23187, 10 мкМ, у нормотензивных крыс индуцировало статистически значимое расслабление гладкомышечных сегментов до 80,4 (75,3–87,2)%, $n = 6$, $p < 0,05$, и 50,2 (45,6–58,1)%, $n = 6$, $p < 0,05$, от контрольных значений соответственно. Тогда как у спонтанно-гипертензивных крыс АЦХ приводил к расслаблению ГМК аорты до 70,7 (68,8–75,9)%, $n = 5$, $p < 0,05$, а ионофор A23187 до 72,4 (66,7–79,1)%, $n = 5$, $p < 0,05$ соответственно.

После 6-недельного введения гипертензивным крысам антагониста Ca^{2+} -каналов L-типа амлодипина ГМК сосудистых сегментов на добавление АЦХ и ионофора A23187 отвечали бóльшим расслаблением, чем в контрольной группе животных (рис.).

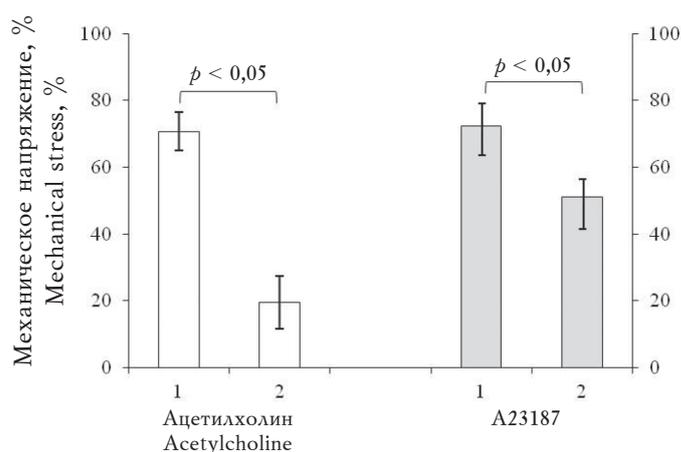


Рисунок. Влияние ацетилхолина и кальциевого ионофора A23187 на сократительные ответы сосудистых сегментов крыс со спонтанной гипертензией: 1 – контроль ($n = 6$); 2 – лечение амлодипином ($n = 6$); n – количество сегментов

Figure. Effect of acetylcholine and ionophore A23187 on contractile responses of vascular segments from spontaneously hypertensive rats: 1 – control ($n = 6$); 2 – treatment with amlodipine ($n = 6$); n – the number of segments

Гиперполяризационный ответ (ГО) мембраны эритроцитов крыс SHR был индуцирован добавлением 0,5 мкМ A23187 и 400 мкМ $CaCl_2$ через 3 мин после A23187 либо 30 мкМ $CaCl_2$ через 3, 6 и 9 мин после A23187. Величина гиперполяризации мембраны эритроцитов крыс в ответ на добавление насыщающей (400 мкМ) концентрации хлорида кальция составляла 50 (48–53) мВ ($n = 7$). Амплитуда A23187-индуцированного ГО у крыс WKY и SHR существенно различалась. Относительная величина ГО эритроцитов была

на 20% ($n = 7$; $p < 0,05$) выше в эритроцитах крыс со спонтанной гипертензией по сравнению с ГО эритроцитов WKY.

Скорость развития гиперполяризации в эритроцитах крыс SHR составила 1,1 (0,7–1,2) мэкВ OH^- /мин·л клеток, что было статистически значимо выше, чем в эритроцитах крыс WKY 0,8 (0,7–1) мэкВ OH^- /мин·л клеток ($n = 7$; $p < 0,05$). Но при этом скорость восстановления мембранного потенциала в эритроцитах крыс обеих линий не различалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Спонтанно-гипертензивные крысы SHR являются наиболее приемлемой биомоделью эссенциальной гипертензии, отражающей нарушения механизмов системной сосудистой регуляции [8] и используемой для тестирования новых антигипертензивных препаратов.

В нашем исследовании в ответ на эндотелий-стимулирующее воздействие АЦХ и кальциевого ионофора A23187 происходило снижение амплитуды сокращений гладкомышечных сегментов аорты крыс WKY и SHR, индуцированных адреномиметиком ФЭ. На добавление АЦХ сосудистые ГМК крыс SHR отвечали большим расслаблением, чем сегменты крыс WKY, но подобной тенденции не наблюдалось при действии Ca^{2+} -ионофора.

Снижение МН сосудистых сегментов 11-недельных крыс SHR при действии АЦХ может свидетельствовать о сохранности структуры холинорецепторов или сигнальных механизмов, активируемых этими рецепторами при возникновении АГ [9]. Известно, что в этом возрасте у крыс SHR дисфункция эндотелия развивается не полностью и составляет около 26% [10]. Кальциевый ионофор в отличие от АЦХ действует независимо от активации мембранных рецепторов путем увеличения входа ионов кальция в эндотелиальные клетки с последующим высвобождением оксида азота (NO), что способствует вазодилатации.

Отмечается также, что у крыс SHR происходит не только снижение активности и экспрессии конститутивной изоформы эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), но и увеличение экспрессии индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [11]. Наблюдается возрастание активности ангиотензина II (АТ II), который стимулирует образование супероксид-аниона НАДФН-оксидазой и деградацию NO с образованием пероксинитрита [12].

К настоящему времени накоплено достаточно доказательств тому, что в основе АГ лежит изменение функции ионных каналов ГМК и эндотелия сосудов. Так, показано, что в интактных сегментах аорты крыс SHR повышена экспрессия механочувствительных ионных каналов, активируемых давлением (pressure-activated channel (PAC)). Их открывание приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} и запуску Ca^{2+} -опосредованных процессов. [13]. Данные электрофизиологических исследований свидетельствуют о повышении плотности Ca^{2+} -токов через Ca^{2+} -каналы L-типа ($\text{CaV}1.2$) в ГМК бры-

жечных артерий крыс SHR, которое достоверно коррелирует с повышением у них АД и селективно подавляется рамиприлом [14–16]. В нашей работе на фоне терапии крыс со спонтанной гипертензией амлодипином (блокатором медленных Ca^{2+} -каналов L-типа) происходило как снижение АД, так и значимое усиление расслабляющего действия интактных сегментов аорты на действие холиномиметика и Ca^{2+} -ионофора по сравнению с контрольной группой животных.

Изменения не только кальциевой, но и калиевой проводимости могут играть важную патофизиологическую роль в развитии АГ. Известно, что у крыс SHR в мембране ГМК артерий снижается функция Ca^{2+} -зависимых K^{+} -каналов высокой проводимости (BKCa) [17] и потенциал-зависимых K^{+} -токов (KV-токов) [18]. Эти данные вполне согласуются с выявленным нами снижением вазодилатационных реакций интактных сегментов крыс SHR при действии Ca^{2+} -ионофора A23187, способствующего значительному накоплению кальция в цитоплазме клеток при встраивании в их мембрану. Вероятно, данный механизм реализуется для коррекции деполяризации мембраны и управления повышенным внутриклеточным Ca^{2+} -током.

В свою очередь, исследование Ca^{2+} -индуцированного ГО мембраны эритроцитов крови крыс SHR, позволило продемонстрировать, что при развитии АГ происходит изменение не только функции эндотелия и ГМК сосудов, но и перестройка функционального статуса мембран красных клеток крови [14, 19]. Наблюдаемое повышение активности Ca^{2+} -зависимых K^{+} -каналов мембраны эритроцитов крыс со спонтанной гипертензией, вероятно, является следствием увеличения чувствительности этих каналов к ионам кальция, но не снижения активности Ca^{2+} -АТФазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что дилатационные реакции сосудистых гладких мышц крыс SHR обусловлены изменением эндотелиальной функции и ионной проводимости мембраны миоцитов. Увеличение гиперполяризации мембраны эритроцитов крыс со спонтанной гипертензией связано с увеличением чувствительности калиевых каналов к ионам кальция. Селективное воздействие на данные внутриклеточные мишени может служить основой для разработки антигипертензивных препаратов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Носарев А.В. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи. Бирулина Ю.Г. – анализ и интерпретация данных, написание рукописи. Петрова И.В. – разработка дизайна и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи. Ковалев И.В. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Гусакова С.В. – разработка концепции и дизайна, утверждение для публикации рукописи. Смаглий Л.В., Медведев М.А. – разработка концепции и дизайна. Тесля Е.С. – выполнение практической части исследования. Шаманаев А.Ю. – разработка концепции и дизайна, написание рукописи. Пушкина Е.В. – выполнение практической части исследования, анализ данных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ (соглашение № 14-25-00017) и РФФИ (научный проект № 18-015-00395).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 4995 от 27 октября 2016 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bolivar J.J. Essential Hypertension: An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology. *International Journal of Hypertension*. 2013; 1: 1–12. DOI: 10.1155/2013/547809.
- Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (8): 1983–1992.
- Cox R.H. Changes in the expression and function of arterial potassium channels during hypertension. *Vascul. Pharmacol.* 2002; 38 (1): 13–23.
- Johnson R.J., Feig D.I., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., Rodriguez-Iturbe B. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J. Hypertens.* 2008; 26 (3): 381–391. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f29876.
- Журавлев Д.А. Модели артериальной гипертензии. Спонтанно-гипертензивные крысы. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15 (6): 721–722. [Zhuravlyov D.A. Hypertension models. Spontaneously hypertensive rats. *Arterial'naya Gipertenziya – Arterial Hypertension*. 2009; 15 (6): 721–72. (in Russ.)].
- Köhler R., Kaistha B.P., Wulff H. Vascular KCa-channels as therapeutic targets in hypertension and restenosis disease. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2010; 14 (2): 143–155. DOI: 10.1517/14728220903540257.
- Трубачева О.А., Шахристова Е.В., Галич А.И., Петрова И.В. Влияние повышенной Ca²⁺-зависимой калиевой проницаемости на деформируемость эритроцитов. *Вестник ТГПУ*. 2011; 5: 69–72. [Trubacheva O.A., Shahristova E.V., Galich A.I., Petrova I.V. The effect of elevated Ca²⁺-dependent potassium permeability of erythrocyte deformability. *Vestnik TGPU – Vestnik TSPU*. 2011; 5: 69–72 (in Russ.)].
- Doggrell S.A., Brown L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc. Res.* 1998; 39 (1): 89–105.
- Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2005; 12: 62–72. [Markov H.M. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction. *Kardiologija*. 2005; 12: 62–72 (In Russ.)].
- Анищенко А.М., Алиев О.И., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Плотников М.Б. Динамика повышения артериального давления и эндотелиальная дисфункция у молодых крыс SHR в период развития артериальной гипертензии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 5: 541–544. [Anishchenko A.M., Aliev O.I., Sidekhnemova A.V., Shamanaev A.Yu., Plotnikov M.B. Changes in Blood Pressure and Endothelial Dysfunction in SHR Rats During the Development of Arterial Hypertension. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 5: 541–544 (in Russ.)].
- Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012; 33 (7): 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
- Kagota S., Tada Y., Kubota Y., Nejime N., Yamaguchi Y., Nakamura K., Kunitomo M., Shinozuka K. Peroxynitrite is Involved in the dysfunction of vasorelaxation in SHR/NDmcr-cp rats, spontaneously hypertensive obese rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007; 50 (6): 677–685. DOI:10.1097/FJC.0b013e3181583d80.
- Köhler R., Grundig A., Brakemeier S., Rothermund L., Distler A., Kreutz R., Hoyer J. Regulation of pressure-activated channel in intact vascular endothelium of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14 (7 Pt 1): 716–721.
- Joseph B.K., Thakali K.M., Moore C.L., Rhee S.W. Ion channel remodeling in vascular smooth muscle during hypertension: Implications for novel therapeutic approaches. *Pharmacol. Res.* 2013; 70 (1): 126–138. DOI: 10.1016/j.phrs.2013.01.008.
- Fransen P., Van Hove C.E., Leloup A.J., Schrijvers D.M., De Meyer G.R., De Keulenaer G.W. Effect of angiotensin II-induced arterial hypertension on the voltage-dependent contractions of mouse arteries. *Pflugers Arch.* 2016; 468 (2): 257–267. DOI: 10.1007/s00424-015-1737-x.
- Sonkusare S., Palade P.T., Marsh J.D., Telemaque S., Pesic A., Rusch N.J. Vascular calcium channels and high blood pressure: pathophysiology and therapeutic

- implications. *Vascul. Pharmacol.* 2006; 44 (3): 131–142. DOI: 10.1016/j.vph.2005.10.005.
17. Xu H., Garver H., Galligan J.J., Fink G.D. Large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel beta1-subunit knockout mice are not hypertensive. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011; 300 (2): H476–H485. DOI: 10.1152/ajpheart.00975.2010.
18. Nieves-Cintrun M., Syed A.U., Nystoriak M.A., Navedo M.F. Regulation of voltage-gated potassium channels in vascular smooth muscle during hypertension and metabolic disorders. *Microcirculation.* 2018; 25 (1): 1–9. DOI: 10.1111/micc.12423.
19. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Nosarev A.V., Shamanaev A.Y., Sidekhenova A.V., Anfinogenova Y., Anishchenko A.M., Pushkina E.V. Relationship between arterial blood pressure and blood viscosity in spontaneously hypertensive rats treated with pentoxifylline. *Biorheology.* 2016; 53 (2): 93–107. DOI: 10.3233/BIR-15100.

Поступила в редакцию 01.03.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Носарев Алексей Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ; отделение ядерно-топливного цикла, Физико-технический институт, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-0119-9707.

Бирулина Юлия Георгиевна, канд. биол. наук, ассистент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1237-9786.

Петрова Ирина Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9034-4226.

Ковалев Игорь Викторович, д-р мед. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9269-0170.

Гусакова Светлана Валерьевна, д-р мед. наук, зав. кафедрой биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5047-8668.

Смаглий Людмила Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ г. Томск. ORCID iD 0000-0002-5263-027.

Тесля Елена Сергеевна, студент, медико-биологический факультет, СибГМУ, г. Томск.

Шаманаев Александр Юрьевич, канд. биол. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2348-1444.

Пушкина Екатерина Владимировна, ординатор, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск.

Медведев Михаил Андреевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск.

✉ **Носарев Алексей Валерьевич**, e-mail: avnosarev@yandex.ru.

УДК 616.12-008.331.1:577.352.465.08

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-103-109>

For citation: Nosarev A.V., Birulina Yu.G., Petrova I.V., Kovalev I.V., Gusakova S.V., Smagly L.V., Teslya E.S., Shamanaev A.Yu., Pushkina E.V., Medvedev M.A. Features of ionic transport processes in a model of arterial hypertension. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (2): 103–109.

Features of ionic transport processes in a model of arterial hypertension

Nosarev A.V.^{1,2}, Birulina Yu.G.¹, Petrova I.V.¹, Kovalev I.V.¹, Gusakova S.V.¹, Smagly L.V.¹, Teslya E.S.¹, Shamanaev A.Yu.³, Pushkina E.V.¹, Medvedev M.A.¹

¹ *Siberian State Medical University (SSMU)*

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² *National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)*

2, Lenin Av., Tomsk, 634028, Russian Federation

³ *Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (GRIPR), Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) of Russian Academy of Science (RAS)*

3, Lenin Av., Tomsk, 634028, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the ionic mechanisms which underlie regulation contractile activity of vascular smooth muscles and the erythrocytes membrane potential from spontaneously hypertensive rats.

Materials and methods. The effect of acetylcholine (ACX), 10 μM , and Ca^{2+} -ionophore A23187, 10 μM , on the contractile reactions of isolated smooth muscle segments of the aorta from 11-week-old spontaneously hypertensive rats (SHR) and Wistar – Kyoto rats (WKY) induced by phenylephrine (PE), 1 μM , was measured by the mechanography. 11-week-old SHR were divided into control and experimental groups depending on the drug administration (amlodipine 10 mg/kg given intragastrically). Blood pressure (BP) in SHR was measured before and after treatment. The amplitude of the hyperpolarizing response (HO) and the activity of Ca^{2+} -dependent K^{+} -channels of the erythrocyte membrane of SHR were performed with potentiometric method.

Results. In response to the stimulating effect of the ACX or the calcium ionophore A23187, the smooth muscle segments of the aorta from the WKY and SHR precontracted with PE were relaxed. To the addition of the ACX, the vascular segments of the SHR responded with a stronger dilatation than the WKY segments, but not the action of the Ca^{2+} -ionophore. Treatment of SHR with blocker of Ca^{2+} -channels of L-type amlodipine caused a decrease the BP, and an increase in the relaxing effect of intact aortic segments on the ACX and Ca^{2+} -ionophore. There was an increase the amplitude of HO and activity of Ca^{2+} -dependent K^{+} -channels of the erythrocyte membrane from SHR.

Conclusion. Relaxation of vascular smooth muscle in SHR is caused by changes in the endothelial function and Ca^{2+} -dependent ionic conductivity of the myocyte membrane. An increase of the hyperpolarizing response of the erythrocyte membrane from rats with spontaneous hypertension is associated with activation of potassium channels. The selective effect on these intracellular targets can serve as a basis for the development of antihypertensive drugs.

Key words: smooth muscles, erythrocytes, endothelial dysfunction, ion channels.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The study was supported by the Russian Science Foundation (Agreement No. 14-25-00017) and the Russian

Foundation for Basic Research (Research Project No. 18-015-00395).

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under SSMU (Protocol No. 4995 of 27.10.2016).

Received 01.03.2018

Accepted 09.11.2018

Nosarev Alexey V., DM, Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU; Division of Nuclear Fuel Cycle, NR TPU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0119-9707.

Birulina Yuliya G., PhD, Assistant, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1237-9786.

Petrova Irina V., DBSc, Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9034-4226.

Kovalev Igor V., DM, Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9269-0170.

Gusakova Svetlana V., DM, Head of the Department of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5047-8668.

Smagliy Lyudmila V., PhD, Associate Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5263-027.

Teslya Elena S., Student, Medico-Biological Faculty, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Shamanaev Alexander Yu., PhD, Junior Scientist Researcher, Laboratory of Blood Circulation Pharmacology, GRIPR, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2348-1444.

Pushkina Ekaterina V., Resident Doctor, Department of Radiodiagnosis and Radiotherapy, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Medvedev Michail A., DM, Professor, Academician of RAS, Head of the Department Normal Physiology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Nosarev Alexey V.**, e-mail: avnosarev@yandex.ru.