



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.13:611.018.74:616.61

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-88-95>

## Роль $K^+$ -каналов и сероводорода в регуляции тонуса церебральных артерий нефрэктомированных крыс

Г. И. Лобов<sup>✉1</sup>, Г. Т. Иванова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

### Сведения об авторах

Геннадий Иванович Лобов,  
SPIN-код: 6436-1404,  
Scopus AuthorID: 7003862926,  
ORCID: 0000-0003-3088-4647,  
e-mail: [lobovgi@infran.ru](mailto:lobovgi@infran.ru)

Галина Тажимовна Иванова,  
SPIN-код: 5398-7584,  
Scopus AuthorID: 57210290363,  
ORCID: 0000-0003-0188-5173,  
e-mail: [ivanovagt@infran.ru](mailto:ivanovagt@infran.ru)

### Для цитирования:

Лобов, Г. И., Иванова, Г. Т. (2021) Роль  $K^+$ -каналов и сероводорода в регуляции тонуса церебральных артерий нефрэктомированных крыс. *Интегративная физиология*, т. 2, № 1, с. 88–95.  
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-88-95>

**Получена** 29 января; прошла рецензирование 7 февраля 2021; принята 11 февраля 2021.

**Финансирование:** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-015-00047 и частично Государственной программы Российской Федерации 47\_110\_ДРиОК, тема № 0134-2019-003(65.2).

**Права:** © Авторы (2021). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

**Аннотация.** Хроническая почечная недостаточность широко распространена и приводит к нарушению функционального состояния церебральных артерий, что сопровождается когнитивными нарушениями и повышением риска развития ишемического инсульта. В исследовании изучалась роль эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF) опосредованного механизма и  $H_2S$  в эндотелий-зависимой дилатации церебральных артерий у нефрэктомированных (НЭ) крыс. На самцах крыс Wistar, подвергнутых резекции 5/6 массы ткани почек и контрольных ложнооперированных, изучены реакции церебральных артерий диаметром 60–80 мкм и < 20 мкм крыс на ацетилхолин (ACh) и при действии ACh на фоне ингибитора NO-синтазы, цистатионин- $\gamma$ -лиазы и блокирования  $Ca^{2+}$ -активируемых  $K^+$ -каналов. Показано, что ослабление ACh-индуцируемой дилатации церебральных артерий НЭ крыс при применении L-NAME было менее выражено по сравнению с реакциями крыс контрольной группы. В мелких артериях крыс контрольной группы блокирование  $Ca^{2+}$ -активируемых  $K^+$ -каналов сопровождалось уменьшением ACh-индуцируемой дилатации на  $11,2 \pm 0,7\%$ , у НЭ крыс — на  $18,8 \pm 1,3\%$ . Ингибирование цистатионин- $\gamma$ -лиазы в мелких артериях контрольных крыс ослабляло ACh-индуцируемую дилатацию на  $14 \pm 0,9\%$ , у НЭ крыс — на  $22,8 \pm 1,6\%$ . Таким образом, нарушение ACh-индуцируемой дилатации артерий НЭ крыс обусловлено дефицитом (снижением биодоступности) NO. В мелких артериях часть эндотелийзависимой дилатации реализуется посредством механизма EDH-типа, у НЭ крыс роль этого механизма возрастает.  $H_2S$  принимает участие в эндотелий-зависимой дилатации мелких церебральных артерий контрольных и НЭ крыс (у последних роль  $H_2S$  как вазодилататора более значима).

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, нефрэктомия, церебральные артерии, дилатация, ацетилхолин, NO, эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF),  $H_2S$ ,  $K^+$ -каналы.

# Role of K<sup>+</sup>-channels and hydrogen sulfide in the regulation of cerebral arteries in nephrectomized rats

G. I. Lobov<sup>✉1</sup>, G. T. Ivanova<sup>1</sup><sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia**Authors**

Gennady I. Lobov,  
SPIN: 6436-1404,  
Scopus AuthorID: 7003862926,  
ORCID: 0000-0003-3088-4647,  
e-mail: [lobovgi@infran.ru](mailto:lobovgi@infran.ru)

Galina T. Ivanova,  
SPIN: 5398-7584,  
Scopus AuthorID: 57210290363,  
ORCID: 0000-0003-0188-5173,  
e-mail: [ivanovagt@infran.ru](mailto:ivanovagt@infran.ru)

**For citation:**

Lobov, G. I., Ivanova, G. T. (2021)  
Role of K<sup>+</sup>-channels and hydrogen  
sulfide in the regulation of cerebral  
arteries in nephrectomized rats.  
*Integrative Physiology*, vol. 2, no. 1,  
pp. 88–95.  
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-88-95>

**Received** 29 January 2021;  
reviewed 7 February 2021;  
accepted 11 February 2021.

**Finding:** The work was supported  
by the Russian Foundation for Basic  
Research, grant no. 19-015-00047,  
and, in part, by the Government-  
Run Programme of the Russian  
Federation 47\_110\_DRiOK, topic  
no. 0134-2019-003 (65.2).

**Copyright:** © The Authors (2021).  
Published by Herzen State  
Pedagogical University of Russia.  
Open access under [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)  
License 4.0.

**Abstract.** Chronic renal failure is widespread. It disrupts the functional state of cerebral arteries, leads to cognitive impairment and an increased risk of ischemic stroke. The study investigated the role of the endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) mediated mechanism and H<sub>2</sub>S in endothelium-dependent dilatation of cerebral arteries in nephrectomized (NE) rats. The study explored the reactions of cerebral arteries with a diameter of 60–80 μm and < 20 μm NE and sham-operated male Wistar rats to acetylcholine (ACh) as well as to ACh acting under an NO synthase inhibitor, cystathionine γ-lyase and blocking of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup>-channels. The attenuation of ACh-induced dilatation of cerebral arteries in NE rats with L-NAME was lower than in the control group. In the small arteries of the control group of rats, blocking of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup>-channels was accompanied by a decrease in ACh-induced dilatation by 11.2 ± 0.7%, in NE rats — by 18.8 ± 1.3%. Inhibition of cystathionine-γ-lyase in small arteries of control rats weakened ACh-induced dilatation by 14 ± 0.9%, in NE rats — by 22.8 ± 1.6%. It was concluded that the impairment of ACh-induced dilatation of arteries in NE rats is caused by a deficiency (bioavailability decrease) of NO. In small arteries, part of endothelium-dependent dilatation is realized through the EDH-type mechanism; in NE rats, the role of this mechanism increases. H<sub>2</sub>S is involved in endothelium-dependent dilatation of small cerebral arteries in control and NE rats (in the latter, H<sub>2</sub>S is a more significant vasodilator).

**Keywords:** chronic kidney disease, nephrectomy, cerebral arteries, vasodilation, acetylcholine, NO, endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF), H<sub>2</sub>S, K<sup>+</sup>-channels.

## Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) широко распространена (у 10–13% населения регистрируется ХБП I–V стадий), необратима, непрерывно прогрессирует и связана с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (Ammirati 2020; Coresh et al. 2007). Вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП в несколько раз, а риск развития ишемического инсульта в 8–10 раз выше по сравнению с основной популяцией (Power 2013; Saritas, Floege 2020). У пациентов с ХБП гораздо чаще выявляется болезнь мелких сосудов головного мозга (Eldehni et al. 2019), проявляющаяся в виде когнитивной дисфункции вплоть до развития сосудистой деменции и церебральной атрофии

(Drew et al. 2013; Kamata et al. 2000). Появляется все больше доказательств того, что ХБП связана с нарушением функции эндотелия (эндотелиальная дисфункция, ЭД), которая ослабляет способность сосудов адекватно реагировать на физиологические раздражители и, по мнению ряда исследователей, является общим механизмом, резко увеличивающим риск цереброваскулярных осложнений (Higashi et al. 2012; Martens et al. 2016). ЭД вызывается негативным воздействием на эндотелий постоянно циркулирующих в крови уремических токсинов. Одним из проявлений ЭД является снижение производства и биодоступности эндотелиального оксида азота (NO) (Baylis 2008), вызванного ингибированием синтазы NO асимметричным диметиларгинином — одним из наиболее опасных

уремических токсинов. В некоторых исследованиях показано, что при ХБП, помимо угнетения производства NO, происходит снижение продукции других вазодилататоров. В мелких сосудах важнейшим вазодилататором, производимым эндотелием, является эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF) (Féleto, Vanhoutte 2009). С. Ветторетти и соавторы (Vettoretti et al. 2006) исследовали релаксацию артерий крыс после субтотальной нефрэктомии, реализуемую посредством EDH-механизма. Они обнаружили, что EDHF-опосредованная релаксация в мелких брыжеечных артериях у этих животных была ослаблена. Что касается компенсаторных цереброваскулярных эндотелий-зависимых регуляторных механизмов при ХБП, то необходимо отметить, что они остаются относительно неизученными (Sprick et al. 2020). Роль EDHF в церебральных артериях при уремии изучалась в единичных работах (Lobov, Sokolova 2020), и в них далеко не полностью раскрыт механизм повреждающего действия уремии на эндотелиальные и гладкомышечные клетки.

В настоящем исследовании мы проверили гипотезу о том, что ХБП приводит к нарушению EDHF-опосредованной дилатации церебральных артерий у нефрэктомированных крыс, исследовали участие  $Ca^{2+}$ -активируемых  $K^+$ -каналов в эндотелий-зависимой дилатации этих артерий, а также оценили роль  $H_2S$  в регуляции тонуса церебральных артерий при уремии.

### Материал и методы

В исследование были включены самцы крыс Wistar в возрасте 3 мес. Две группы крыс были сформированы методом случайной выборки. Животным первой группы ( $n = 14$ ) была проведена нефрэктомия (двухэтапная резекция 5/6 массы почечной ткани) (Ivanova et al. 2019). Вторую (контрольную) группу ( $n = 12$ ) составили ложнопериоперированные крысы, которые подверглись аналогичному оперативному вмешательству без удаления почечной ткани. Последующие 4 месяца крысы получали стандартный пищевой рацион и питьевую воду ad libitum. Все хирургические и последующие экспериментальные манипуляции проводили под наркозом (золетил, Virbac, 20 мг/кг, внутривенно). Исследование проведено в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями Комиссии по этике Института физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Через 4 месяца после проведения операций животным взвешивали и измеряли систолическое артериальное давление (АД) с помощью авто-

матизированной системы «Систола» (РФ). Затем крыс наркотизировали и проводили исследование состояния и реакций артерий сенсомоторной коры головного мозга на воздействие агонистов и антагонистов. В теменной области черепа крыс удаляли кожу, костную ткань и твердую мозговую оболочку. На протяжении всего исследования поверхность мозга орошали сатурированным ( $95\% O_2 + 5\% CO_2$ ) физиологическим солевым раствором (PSS) (в mM: NaCl — 120,4; KCl — 5,9;  $NaHCO_3$  — 15,5;  $MgCl_2$  — 1,2;  $CaCl_2$  — 2,5;  $NaH_2PO_4$  — 1,2; EDTA — 0,026; глюкоза — 11,5). pH раствора стабилизировали на уровне  $7,38 \pm 0,02$ , температуру —  $+38 \pm 0,2$  °C. Температуру тела животного поддерживали на уровне  $38 \pm 0,2$  °C. Фото- и видеорегистрацию пиальных артерий проводили с помощью установки, включающей в себя стереоскопический микроскоп MC-2 ZOOM (Микромед, Россия), цветную видеокамеру DCM-510 (Scorpetek, Китай) и персональный компьютер.

В процессе исследования фотографировали и анализировали изменения диаметра артерий двух групп: крупных (диаметром 60–80 мкм) и мелких (диаметром < 20 мкм). На поверхность мозга осуществляли аппликацию растворов агонистов и антагонистов, активирующих или ингибирующих межклеточные и внутриклеточные сигнальные пути: ацетилхолин (Acetylcholine chloride, ACh, 1 мкМ), L-NAME (N( $\omega$ )-nitro-L-arginine methyl ester, 10 мкМ), пропаргилглицин (D-Propargylglycine, PPG, 5 мкМ), индометацин (Indomethacin, 50 мкМ), TRAM-34 (10 мкМ). Все реактивы были приобретены в Sigma-Aldrich. Непосредственно перед экспериментами применяемые вещества растворяли в PSS. Индометацин и TRAM-34 предварительно растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO). Перед воздействием необходимое количество концентрата добавляли в физиологический раствор. Концентрация DMSO в конечном растворе не превышала 0,02%. Ранее проведенные исследования показали, что DMSO в такой концентрации не оказывал влияния на диаметр и реакции церебральных артерий.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows, v.10. Результаты анализа представлены средними значениями данных ( $M$ ) и величинами стандартной ошибки. Нормальность распределения полученных данных определяли по  $W$ -критерию Шапиро — Уилка. Оценка статистической значимости различий средних осуществлялась на основе  $t$ -критерия Стьюдента.

Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В регуляции мозгового кровотока принимают участие различные механизмы. В работах разных лабораторий в последние годы большое внимание уделяется локальным механизмам модуляции церебрального кровотока, в т. ч. эндотелийзависимым (Mulders et al. 2009; Peterson et al. 2011). Имеются данные, свидетельствующие, что NO, продуцируемый эндотелиальными клетками, является одним из основных факторов местной регуляции тонуса церебральных артерий и мозгового кровотока (Peterson et al. 2011). В последние десятилетия появились также данные, доказывающие, что в церебральных артериях довольно эффективно функционирует механизм вазодилатации, опосредованный EDHF (Leo et al. 2011).

У нефрэктомированных крыс через 3–4 мес. после операции развивается уремия — состояние, максимально приближенное к терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) у человека, и артериальная гипертензия. После нефрэктомии у крыс происходит нарушение функционального состояния церебральных артерий, которое определяется действием комплекса негативных факторов (в первую очередь гипертензией и влиянием уремических токсинов).

В нашем исследовании через 4 месяца после проведения операций животных взвешивали и измеряли артериальное давление (АД). Разница в массе тела крыс разных групп была несущественной (нефрэктомированные крысы —  $367,4 \pm 13,1$  г, ложнооперированные —  $389,2 \pm 15,3$  г). В то же время систолическое АД у нефрэктомированных крыс было значительно выше по сравнению с ложнооперированными животными ( $167,2 \pm 3,3$  мм рт. ст. и  $128,4 \pm 2,8$  мм рт. ст. соответственно,  $p < 0,01$ ), т. е. у них была стойкая АГ. В данной работе мы не исследовали биохимические показатели крови крыс, но ранее нами было показано, что после нефрэктомии в сыворотке крови значительно повышается содержание мочевины и креатинина, а также гомоцистеина и ассиметричного диметиларгинина (Ivanova et al. 2019).

Ранее в нашей лаборатории было изучено функциональное значение NO в регуляции церебрального кровотока у нефрэктомированных крыс (Ivanova et al. 2019). В данном исследовании основное внимание было уделено роли EDHF в регуляции просвета церебральных артерий у крыс с уремией. Но поскольку в процессе

регуляции сосудистых гладкомышечных клеток NO и EDHF оказывают сложное влияние друг на друга (Féléto, Vanhoutte 2009), мы оценивали и функциональное значение NO.

Классический подход к изучению роли EDHF в дилатации сосудов заключается в проведении экспериментов с использованием ACh на фоне применения комбинации: ингибитор NO-синтазы + ингибитор циклооксигеназы с целью блокирования синтеза NO и простагландинов (Leo et al. 2011). В наших опытах на первом этапе через 20 мин после вскрытия черепа у крыс и измерения исходного диаметра церебральных артерий на поверхность мозга апплицировали PSS, содержащий ACh, и через 3 мин измеряли диаметр артерий. Затем на протяжении 20 мин поверхность мозга омывали PSS, после этого добавляли L-NAME; через 15 мин в раствор, содержащий L-NAME, вводили ACh и через 3 мин измеряли диаметр артерий. Затем на протяжении 20 мин поверхность мозга омывали PSS. Затем в PSS вводили L-NAME и индометацин, через 15 мин добавляли ACh и через 3 мин измеряли диаметр артерий. На заключительном этапе в раствор одновременно вводили L-NAME, индометацин и TRAM-34 и через 15 мин в очередной раз оценивали ACh-индуцированную дилатацию артерий.

Данные, полученные в ходе этой серии экспериментов, представлены на рисунке 1.

Поскольку анализ данных, представленных на рисунке 1, достаточно сложен и на подобной диаграмме трудно показать достоверность различий параметров, ниже, на рисунке 2, мы показываем эти же данные в другом виде и другом масштабе, удобном для сравнения и анализа. Первое, что необходимо отметить, — это уменьшение амплитуды ACh-индуцируемой дилатации церебральных артерий у нефрэктомированных крыс. Достоверное уменьшение дилатации наблюдалось как в крупных, так и в мелких артериях. Ослабление эндотелий-зависимой дилатации при ХБП характерно для артерий различных сосудистых бассейнов (Thambyrajah et al. 2000), и в этом отношении церебральные сосуды не явились исключением.

Ингибирование продукции NO (добавление в раствор L-NAME) приводило к значительному ослаблению ACh-индуцированной дилатации крупных и мелких церебральных артерий как контрольной группы, так и нефрэктомированных. Максимальное уменьшение дилатации при действии L-NAME наблюдалось в крупных артериях, что дает основание заключить, что по механизму действия ACh-индуцированная

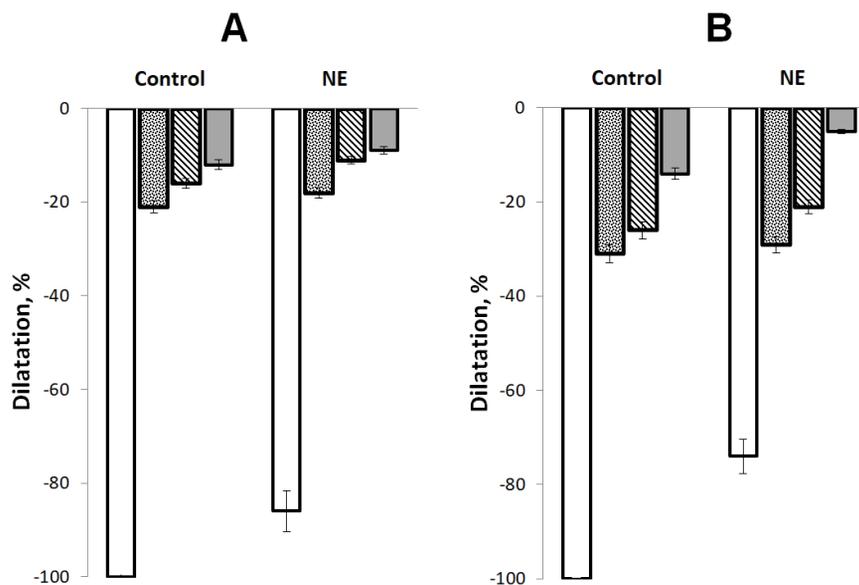


Рис. 1. Величина ACh-индуцируемой дилатации церебральных артерий крыс диаметром 60–80 мкм (A) и < 20 мкм (B) на фоне ингибирования: NO-синтазы (▨), циклооксигеназы (▩) и блокирования эндотелиальных  $Ca^{2+}$ -активируемых  $K^+$ -каналов промежуточной проводимости (▩). Данные представлены в % от величины общей ACh-индуцируемой дилатации церебральных артерий крыс контрольной группы. Control — контрольные крысы, NE — крысы после нефрэктомии

Fig. 1. The value of ACh-induced dilatation of cerebral arteries in rats with a diameter of 60–80 μm (A) and < 20 μm (B) under inhibition of: NO synthases (▨), cyclooxygenase (▩) and blocking of endothelial  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$ -channels of intermediate conductance (▩). The data are presented as a percentage of the value of the total ACh-induced dilatation of the cerebral arteries of the rats of the control group. Control — control rats, NE — nephrectomized rats

дилатация в этих артериях является преимущественно NO-опосредованной. Нефрэктомия приводила к ослаблению этого компонента ACh-индуцированной дилатации как в крупных, так и в мелких артериях.

Ингибирование синтеза простагландинов оказывало слабое влияние на амплитуду ACh-индуцированной дилатации крупных и мелких церебральных артерий животных контрольной группы. Нефрэктомия привела к возрастанию PG (градиент давления) – опосредованного компонента компонента ACh-индуцируемой дилатации как крупных, так и мелких церебральных артерий крыс. Мы полагаем, что возрастание роли простагландинов в дилатации артерий при ХПН может объясняться экспрессией COX-2. При ХПН циркулирующие в плазме крови уремические токсины вызывают повреждение тканей и системное воспаление, обычно сопровождающееся экспрессией COX-2 (Cobo et al. 2018).

Третий, наименее изученный, механизм эндотелий-зависимой вазодилатации — это гиперполяризация, обусловленная различными химическими веществами, продуцируемыми эндотелием

и ранее объединяемыми в единое понятие — EDHF (Luksha et al. 2009). Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие, что роль EDHF могут выполнять  $H_2O_2$ , CO,  $H_2S$  и другие вещества (Félétou, Vanhoutte 2009), при этом механизм их действия идентичен: открытие  $Ca^{2+}$ -активируемых  $K^+$ -каналов на мембране эндотелиоцитов → гиперполяризация мембраны эндотелиальных клеток → передача гиперполяризации через миоэндотелиальные щелевые контакты на гладкомышечные клетки (ГМК), в результате чего потенциал-управляемые  $Ca^{2+}$ -каналы L-типа деактивируются, концентрация  $[Ca^{2+}]_i$  в цитоплазме ГМК восстанавливается, что способствует их расслаблению и вазорелаксации (Behringer 2017). На мембране эндотелиальных клеток имеются два типа  $Ca^{2+}$ -активируемых  $K^+$ -каналов: малой проводимости и промежуточной проводимости, при этом роль последних более значима (Grgic et al. 2009)

В данной работе мы не изучали химическую природу вещества, продуцируемого эндотелием и приводящего к гиперполяризации и вазодилатации. С учетом того факта, что все кандидаты в EDHF оказывают влияние на сосудистые ГМК посредством гиперполяризации, обусловленной

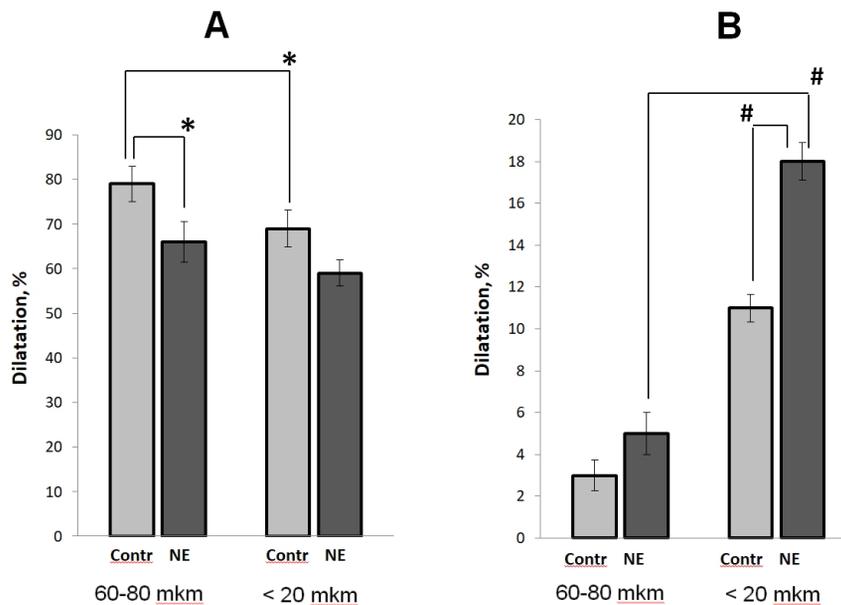


Рис. 2. Рассчитанные величины NO-опосредованной (А) и EDHF-опосредованной (В) АСh-индуцируемой дилатации церебральных артерий диаметром 60–80 мкм и < 20 мкм крыс контрольной группы и нефрэктомированных животных. Данные представлены в % от величины общей АСh-индуцируемой дилатации церебральных артерий крыс контрольной группы. Contr — контрольная группа, NE — группа крыс с нефрэктомией. Различия между группами животных значимы: \* —  $p < 0,05$ , # —  $p < 0,01$

Fig. 2. Calculated values of NO-mediated (A) and EDHF-mediated (B) ACh-induced dilatation of cerebral arteries with a diameter of 60–80  $\mu\text{m}$  and < 20  $\mu\text{m}$  in rats of the control group and nephrectomized animals. The data are presented as a percentage of the value of the total ACh-induced dilatation of the cerebral arteries of the rats of the control group. Contr — control rats, NE — nephrectomized rats. Differences between groups of animals are significant: \* —  $p < 0.05$ , # —  $p < 0.01$

открыванием  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемых  $\text{K}^{+}$ -каналов, мы применяли блокатор  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемых  $\text{K}^{+}$ -каналов промежуточной проводимости — TRAM-34. TRAM-34 добавляли в раствор после ингибирования NO- и PG-опосредованных механизмов вазодилатации. Действие TRAM-34 приводило к выраженному уменьшению амплитуды АСh-индуцируемой дилатации мелких церебральных артерий, в крупных артериях дилатация также ослаблялась, но в значительно меньшей степени (рис. 1 и 2). Из полученных данных можно заключить следующее: 1) в физиологических условиях в мелких церебральных артериях крыс эндотелийзависимая дилатация реализуется не только за счет продукции NO, важную роль играет EDH-механизм, 2) у нефрэктомированных крыс роль EDH-механизма значительно возрастает, что на фоне снижения продукции NO можно расценивать как проявление адаптации к патологическому состоянию, компенсирующей дефицит NO (Félétou, Vanhoutte 2009).

Хотя в задачу данного исследования не входила идентификация химической природы вещества, продуцируемого эндотелием и приводящего к дилатации артерий посредством EDH-механизма, с учетом все более возрастающего интереса к  $\text{H}_2\text{S}$  как к третьему газотрансммиттеру (Chen et al. 2007) мы провели исследование роли  $\text{H}_2\text{S}$  в эндотелий-зависимой дилатации церебральных артерий крыс. С этой целью мы использовали ингибитор синтеза эндогенного  $\text{H}_2\text{S}$  — PPG. С учетом сложного взаимодействия в тканях NO и  $\text{H}_2\text{S}$  (Dongó et al. 2018) PPG вводили в раствор после ингибирования продукции NO. Данные, полученные в этой серии опытов, представлены в таблице 1. Ингибирование синтеза  $\text{H}_2\text{S}$  приводило к значительному ослаблению вазодилатации в мелких церебральных артериях крыс контрольной группы (уменьшение составляло в среднем  $25,2 \pm 1,8\%$  от величины не NO-опосредованной дилатации). У нефрэктомированных крыс применение PPG сопровождалось более выраженным снижением амплитуды дилатации ( $43,3 \pm 2,9\%$  от величины не NO-опосредованной дилатации).

Табл. 1. Величина ACh-индуцируемой дилатации церебральных артерий крыс на фоне ингибирования продукции NO и  $H_2S$

Table 1. ACh-induced dilatation of rat cerebral arteries under inhibition of NO and  $H_2S$  production

Диаметр артерий	Группа крыс	ACh	ACh + L-NAME	ACh + L-NAME +PPG
60–80 мкм	Контроль	100%	21,2 ± 1,7%	16,3 ± 1,1%*
	НЭ	86,2 ± 5,1%	17,4 ± 1,4%	10,3 ± 0,7%*
< 20 мкм	Контроль	100%	31,1 ± 2,0%	17,6 ± 1,2%#
	НЭ	74 ± 4,2%	29,6 ± 1,8%	8,4 ± 0,4%#

Примечание: различия достоверны по отношению к величине дилатации церебральных артерий на фоне L-NAME, \* —  $p < 0,05$ ; # —  $p < 0,01$ .

Note that the difference is significant relative to the dilatation value of cerebral arteries under L-NAME, \* —  $p < 0.05$ ; # —  $p < 0.01$ .

В крупных церебральных артериях применение PPG сопровождалось незначительными изменениями величины ACh-индуцируемой дилатации. Данные этой серии экспериментов позволяют заключить: 1) в мелких церебральных артериях крыс достаточно эффективно функционирует механизм дилатации, реализуемый с участием  $H_2S$ ; 2) роль EDHF в мелких церебральных артериях крыс может выполнять  $H_2S$ ; 3) при уремии роль этого механизма вазодилатации возрастает.

Таким образом, в процессе проведенного исследования установлено: 1) артериальная гипертензия и уремия, спровоцирован-

ные нефрэктомией, привели к нарушению эндотелийзависимой дилатации церебральных артерий крыс; 2) у нефрэктомированных крыс нарушено производство (биодоступность) NO в крупных и мелких церебральных артериях; 3) в мелких церебральных артериях крыс часть эндотелий-зависимой дилатации реализуется посредством механизма дилатации EDH-типа; 4) эффективность дилатации EDH-типа в мелких артериях нефрэктомированных крыс возрастает, т. е. этот механизм выполняет компенсаторную функцию при дефиците NO; 5) эндоген-

ный  $H_2S$  в мелких церебральных артериях способствует их дилатации и может выступать в роли эндотелиального EDHF.

## References

- Ammirati, A. L. (2020) Chronic kidney disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, vol. 66, suppl. 1, pp. s03–s09. <https://www.doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.3> (In English)
- Baylis, C. (2008) Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, vol. 294, no. 1, pp. F1–F9. <https://www.doi.org/10.1152/ajprenal.00424.2007> (In English)
- Behringer, E. J. (2017) Calcium and electrical signaling in arterial endothelial tubes: New insights into cellular physiology and cardiovascular function. *Microcirculation*, vol. 24, no. 3, article e12328. <https://www.doi.org/10.1111/micc.12328> (In English)
- Chen, C.-q., Xin, H., Zhu, Y.-z. (2007) Hydrogen sulfide: Third gaseous transmitter, but with great pharmacological potential. *Acta Pharmacologica Sinica*, vol. 28, no. 11, pp. 1709–1716. <https://www.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2007.00629.x> (In English)
- Cobo, G., Lindholm, B., Stenvinkel, P. (2018) Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 33, suppl. 3, pp. iii35–iii40. <https://www.doi.org/10.1093/ndt/gfy175> (In English)
- Coresh, J., Selvin, E., Stevens, L. A. et al. (2007) Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Journal of the American Medical Association*, vol. 298, no. 17, pp. 2038–2047. <https://www.doi.org/10.1001/jama.298.17.2038> (In English)
- Dongó, E., Beliczai-Marosi, G., Dybvig, A. S., Kiss, L. (2018) The mechanism of action and role of hydrogen sulfide in the control of vascular tone. *Nitric Oxide*, vol. 81, pp. 75–87. <https://www.doi.org/10.1016/j.niox.2017.10.010> (In English)

- Drew, D. A., Bhadelia, R., Tighiouart, H. et al. (2013) Anatomic brain disease in hemodialysis patients: A cross-sectional study. *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 61, no. 2, pp. 271–278. <https://www.doi.org/10.1053/ajkd.2012.08.035> (In English)
- Eldehni, M. T., Odudu, A., Mcintyre, C. W. (2019) Brain white matter microstructure in end-stage kidney disease, cognitive impairment, and circulatory stress. *Hemodialysis International*, vol. 23, no. 3, pp. 356–365. <https://www.doi.org/10.1111/hdi.12754> (In English)
- Féltou, M., Vanhoutte, P. M. (2009) EDHF: An update. *Clinical Science (London)*, vol. 117, no. 4, pp. 139–155. <https://www.doi.org/10.1042/CS20090096> (In English)
- Grgic, I., Kaistha, B. P., Hoyer, J., Köhler, R. (2009) Endothelial Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels in normal and impaired EDHF-dilator responses — relevance to cardiovascular pathologies and drug discovery. *British Journal of Pharmacology*, vol. 157, no. 4, pp. 509–526. <https://www.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00132.x> (In English)
- Higashi, Y., Kihara, Y., Noma, K. (2012) Endothelial dysfunction and hypertension in aging. *Hypertension Research*, vol. 35, no. 11, pp. 1039–1047. <https://www.doi.org/10.1038/hr.2012.138> (In English)
- Ivanova, G. T., Lobov, G. I., Beresneva, O. N., Parastayeva, M. M. (2019) Izmenenie reaktivnosti sudov kryz s eksperimental'nym umen'sheniyem massy funktsioniruyushchikh nefronov [Changes in the reactivity of vessels of rats with an experimental decrease in the mass of functioning nephrons]. *Nefrologiya — Nephrology (Saint Petersburg)*, vol. 23, no. 4, pp. 88–95. <https://www.doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-88-95> (In Russian)
- Kamata, T., Hishida, A., Takita, T. et al. (2000) Morphologic abnormalities in the brain of chronically hemodialyzed patients without cerebrovascular disease. *American Journal of Nephrology*, vol. 20, no. 1, pp. 27–31. <https://www.doi.org/10.1159/000013551> (In English)
- Leo, C. H., Hart, J. L., Woodman, O. L. (2011) Impairment of both nitric oxide-mediated and EDHF-type relaxation in small mesenteric arteries from rats with streptozotocin-induced diabetes. *British Journal of Pharmacology*, vol. 162, no. 2, pp. 365–377. <https://www.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01023.x> (In English)
- Lobov, G. I., Sokolova, I. B. (2020) Rol' NO i H<sub>2</sub>S v regulyatsii tonusa tserebral'nykh sudov pri khronicheskoy boleznii pochek [Role of NO and H<sub>2</sub>S in the regulation of the tone of cerebral vessels in chronic kidney disease]. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 106, no. 8, pp. 1002–1015. <https://www.doi.org/10.31857/S0869813920080063> (In Russian)
- Luksha, L., Agewall, S., Kublickiene, K. (2009) Endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular physiology and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, vol. 202, no. 2, pp. 330–344. <https://www.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.008> (In English)
- Martens, C. R., Kirkman, D. L., Edwards, D. G. (2016) The vascular endothelium in chronic kidney disease: A novel target for aerobic exercise. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, vol. 44, no. 1, pp. 12–19. <https://www.doi.org/10.1249/JES.0000000000000065> (In English)
- Mulders, A. C. M., Mathy, M.-J., Meyer zu Heringdorf, D. et al. (2009) Activation of sphingosine kinase by muscarinic receptors enhances NO-mediated and attenuates EDHF-mediated vasorelaxation. *Basic Research in Cardiology*, vol. 104, no. 1, pp. 50–59. <https://www.doi.org/10.1007/s00395-008-0744-x> (In English)
- Peterson, E. C., Wang, Z., Britz, G. (2011) Regulation of cerebral blood flow. *International Journal of Vascular Medicine*, vol. 2011, article 823525. <https://www.doi.org/10.1155/2011/823525> (In English)
- Power, A. (2013) Stroke in dialysis and chronic kidney disease. *Blood Purification*, vol. 36, no. 3–4, pp. 179–183. <https://www.doi.org/10.1159/000356086> (In English)
- Saritas, T., Floege, J. (2020) Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Herz*, vol. 45, no. 2, pp. 122–128. <https://www.doi.org/10.1007/s00059-019-04884-0> (In English)
- Sprick, J. D., Nocera, J. R., Hajjar, I. et al. (2020) Cerebral blood flow regulation in end-stage kidney disease. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, vol. 319, no. 5, pp. F782–F791. <https://www.doi.org/10.1152/ajprenal.00438.2020> (In English)
- Thambyrajah, J., Landray, M. J., McGlynn, F. J. et al. (2000) Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart*, vol. 83, no. 2, pp. 205–209. <https://www.doi.org/10.1136/heart.83.2.205> (In English)
- Vettoretti, S., Ochodnický, P., Buikema, H. et al. (2006) Altered myogenic constriction and endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxation in small mesenteric arteries of hypertensive subtotaly nephrectomized rats. *Journal of Hypertension*, vol. 24, no. 11, pp. 2215–2223. <https://www.doi.org/10.1097/01.hjh.0000249699.04113.36> (In English)