



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 57.052+612.13

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-181-188>

## Возрастные изменения механизмов эндотелий-зависимой дилатации пиальных артериальных сосудов у крыс SHR

О. П. Горшкова<sup>✉1</sup>

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

### Сведения об авторе

Оксана Петровна Горшкова,  
SPIN-код: 6372-0076,  
Scopus Author ID: 24491430500,  
ResearcherID: J-4850-2018,  
ORCID: 0000-0002-8026-6161,  
e-mail: [o\\_gorshkova@inbox.ru](mailto:o_gorshkova@inbox.ru)

### Для цитирования:

Горшкова, О. П. (2021) Возрастные изменения механизмов эндотелий-зависимой дилатации пиальных артериальных сосудов у крыс SHR. *Интегративная физиология*, т. 2, № 2, с. 181–188.  
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-181-188>

Получена 29 января 2021; прошла рецензирование 15 февраля 2021; принята 15 февраля 2021.

Права: © Автор (2021).

Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

**Аннотация.** В работе исследовались возрастные изменения механизмов эндотелий-зависимой дилатации мозговых сосудов в условиях длительно текущей артериальной гипертензии. Изучалась роль NO и  $IK_{Ca}$ -каналов в дилатации пиальных артериальных сосудов у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR в возрасте 4 и 18 месяцев. С использованием метода прижизненной микрофотосъемки ( $\times 470$ ) исследовали реакции сосудов на ацетилхолин хлорид (АХ,  $10^{-7}$  М, 5 мин) в отсутствие и на фоне блокады  $IK_{Ca}$ -каналов (клотримазол,  $10^{-5}$  М) и NO (L-NAME,  $10^{-3}$  М). Оценивали изменение числа и степени дилатации артерий, измеряя ширину потока эритроцитов в трех отдельных группах артерий: мелких (диаметр менее 20 мкм), средних (20–40 мкм) и крупных (более 40 мкм). Установлено, что у молодых SHR NO играет значительную роль в АХ-опосредованной дилатации сосудов мелких и крупных диаметров. Роль  $IK_{Ca}$ -каналов в эндотелий-зависимой дилатации преимущественно выражена в группе мелких сосудов и снижается с увеличением диаметра артерий. Старение у крыс SHR сопровождается усилением вклада NO-зависимого механизма и снижением роли  $IK_{Ca}$ -каналов в осуществление ацетилхолин-опосредованной дилатации пиальных артериальных сосудов всех диаметров.

**Ключевые слова:** NO, кальций-чувствительные калиевые каналы промежуточной проводимости, артериальная гипертония, старение, пиальные сосуды.

## Age-dependent changes in the mechanisms of endothelial-dependent dilatation of pial arterial vessels in SHR rats

О. P. Gorshkova<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

### Author

Oksana P. Gorshkova,  
SPIN: 6372-0076,  
Scopus Author ID: 24491430500,  
ResearcherID: J-4850-2018,  
ORCID: 0000-0002-8026-6161,  
e-mail: [o\\_gorshkova@inbox.ru](mailto:o_gorshkova@inbox.ru)

**For citation:** Gorshkova, O. P. (2021) Age-dependent changes in the mechanisms of endothelial-dependent dilatation of pial arterial vessels in SHR rats.

**Abstract.** The study investigated the role of age-related changes in the contribution of NO and  $IK_{Ca}$ -channels to acetylcholine-induced dilation of pial arteries in spontaneously hypertensive rats (SHR). We used intravital microphotography ( $\times 470$ ) to evaluate the responses of pial arteries to acetylcholine chloride (ACh,  $10^{-7}$  M, 5 min) with and without blockade of NO (L-NAME,  $10^{-3}$  M) and  $IK_{Ca}$ -channels (klotrimazole,  $10^{-5}$  M) in SHR rats aged 4 and 18 months. The number and degree of vascular dilatation was measured from the erythrocyte flow width in three individual groups of arteries: small (less than 20  $\mu$ m in diameter), medium (20–40  $\mu$ m) and large (more than 40  $\mu$ m). It was found that in young SHR rats, NO plays a significant role in the ACh-mediated dilation of small and large-diameter vessels.

*Integrative Physiology*, vol. 2, no. 2,  
pp. 181–188.  
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-181-188>

Received 29 January 2021;  
reviewed 15 February 2021;  
accepted 15 February 2021.

**Copyright:** © The Author (2021).  
Published by Herzen State  
Pedagogical University of Russia.  
Open access under [CC BY-NC](#)  
License 4.0.

The role of  $IK_{Ca}$ -channels in endothelium-dependent dilatation mainly manifests itself in the group of small vessels and decreases with an increase in artery diameter. Aging, accompanied by hypertension, reduces the role of  $IK_{Ca}$ -channels and increases the contribution of NO to the dilatation of pial arterial vessels of all sizes.

**Keywords:** NO, calcium-activated high-conductance potassium channels, hypertension, aging, pial vessels.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — это хроническое заболевание, которое может являться причиной развития различного вида цереброваскулярной патологии, имеющей неблагоприятные последствия для мозговой перфузии, нейрональных и когнитивных функций (Pires et al. 2013; Wilson et al. 2019). Механизмы возникновения осложнений АГ в настоящее время остаются плохо изученными. В экспериментальных работах и клинических исследованиях показано, что развитие АГ сопровождается разрежением микрососудистой сети и ремоделированием сосудистого русла (Diaz-Otero et al. 2018; Pires et al. 2013). В процессе ремоделирования принимает участие комплекс нейрогуморальных факторов, среди которых большое значение отводится веществам, продуцируемым сосудистым эндотелием. Клинические исследования свидетельствуют о том, что длительное течение АГ и пожилой возраст пациентов усугубляют ее цереброваскулярные осложнения (Taddei et al. 1995; Wilson et al. 2019). Несмотря на это, вопрос возрастных изменений механизмов эндотелий-зависимой регуляции сосудистого тонуса в условиях длительно текущей АГ остается мало изученным.

При прогрессировании гипертензии формируется дисфункция эндотелия, приводящая к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации (Pires et al. 2013; Taddei et al. 1995). Ее возникновение во многом связывают с нарушением синтеза и снижением биодоступности NO в эндотелии сосудов, обусловленным развитием окислительного стресса и нарушением  $Ca^{2+}$ -зависимой продукции NO (Ahn et al. 2017; Bernatova 2014; Goto et al. 2018). Известно, что ингибирование или недостаточность NO-зависимого пути регуляции сосудистого тонуса активирует механизм эндотелий-опосредованной гиперполяризации (EDH) (Goto et al. 2018). Важным начальным этапом в развитии EDH является активация ионных каналов. Значительная роль в этом процессе

отводится кальций-чувствительным калиевым каналам промежуточной проводимости ( $IK_{Ca}$ ) (Goto et al. 2018), вклад которых в эндотелий-зависимую регуляцию сосудистого тонуса с возрастом может меняться (Gorshkova, Shuvaeva 2020). Поэтому целью данной работы было изучение изменения роли NO и  $IK_{Ca}$ -каналов в эндотелий-зависимой регуляции тонуса мозговых сосудов при старении, сопровождающемся АГ. В задачи исследования входило исследование роли NO и  $IK_{Ca}$ -каналов в опосредованной ацетилхолином (АХ) дилатации пимальных артериальных сосудов у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR в возрасте 4 и 18 месяцев.

## Методика

В экспериментах использовали крыс SHR в возрасте: 4 месяца ( $n = 13$ , масса  $250 \pm 20$  г) и 18 месяцев ( $n = 14$ , масса  $320 \pm 40$  г) из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН». Исследование выполнено в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принятых Европейской конвенцией от 19.07.2014, и требованиями Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Перед началом эксперимента у ненаркотизированных животных неинвазивным методом («Систола», Neurobotics, Россия) на хвосте измеряли среднее АД, которое у 4-месячных крыс составило  $140,3 \pm 3,4$  мм рт. ст., а у 18-месячных —  $157,3 \pm 5,4$  мм рт. ст.

При проведении исследования крыс наркотизировали хлоралгидратом ( $43$  мг /  $100$  г массы тела, внутривенно). На протяжении всего времени эксперимента у наркотизированных крыс среднее АД измеряли инвазивным методом через катетер в бедренной артерии, соединенный с датчиком DTXPlus™ (Argon Critical Care Systems, Сингапур), подключенным через USB-устройство ввода сигнала в компьютер, работающий с программой визуализации значений АД. Среднее АД у наркотизированных

животных в возрасте 4 месяцев составило  $127,3 \pm 2,2$  мм рт. ст., в возрасте 18 месяцев —  $127,3 \pm 3,8$  мм рт. ст.

Для исследования пиальных артериальных сосудов в теменной области черепа животного высверливали отверстие площадью  $2 \text{ см}^2$ , твердую мозговую оболочку в пределах которого удаляли. Визуализацию сосудов ( $\times 470$ ) проводили с помощью оригинальной установки, включающей в себя стереоскопический микроскоп MC-2ZOOM («Микромед», Россия), цветную камеру — видеоокуляр для микроскопа DCM-510 (Scorpetek, Китай) и персональный компьютер. У каждого животного фиксировали фоновое изображение сосудов в стандартных условиях при непрерывном орошении поверхности мозга раствором Кребса ( $t = 37^\circ \text{C}$ ) и реакцию на воздействие. Крысы были разделены на 4 отдельные группы. Первые 2 группы составили крысы в возрасте 4 ( $n = 6$ ) и 18 месяцев ( $n = 7$ ). У них исследовали реакции сосудов на орошение поверхности головного мозга раствором АХ (Sigma,  $10^{-7}$  М, 5 мин) в отсутствие и на фоне блокады  $\text{IK}_{\text{Ca}}$ -каналов (клотримазол, Акрихин, Польша,  $10^{-5}$  М, предварительное орошение поверхности мозга в течение 5 минут с последующим добавлением АХ в раствор блокатора). В двух других группах (крысы в возрасте 4 ( $n = 7$ ) и 18 месяцев ( $n = 7$ )) исследовали реакции сосудов на воздействие АХ в отсутствие и на фоне блокады eNOS раствором метилового эфира нитро-L-аргинина (L-NAME, ICN Biomed. Inc,  $10^{-3}$  М). Для этого поверхность мозга в течение 10 мин предварительно орошали раствором L-NAME, после чего в раствор блокатора добавляли АХ. После регистрации реакции сосудов на воздействие АХ на фоне блокады eNOS в реакционную среду вводили клотримазол, дополнительно блокируя  $\text{IK}_{\text{Ca}}$ -каналы. Это позволило исследовать реакцию сосудов на воздействие АХ как на фоне блокады eNOS, так и на фоне совместного действия обоих блокаторов. Фоновую реакцию на воздействие АХ анализировали по всему массиву сосудов у 4-месячных ( $n = 13$ ) и по всему массиву сосудов у 18-месячных ( $n = 14$ ) крыс. Проверка по критерию Краскела — Уоллеса показала отсутствие значимых различий между отдельными животными в фоновых реакциях на АХ у крыс одного возраста. Общая продолжительность эксперимента составляла 60–90 мин, после чего животных усыпляли передозировкой раствора хлоралгидрата.

У каждой крысы было измерено от 25 до 30 участков сосудов диаметром от 12 до 65 мкм. Для последующего анализа сосуда в соответ-

ствии с их диаметрами были разделены на 3 группы: I группа — мелкие сосуды (от 12 до 20 мкм), II группа — сосуды среднего диаметра (от 20 до 40 мкм) и III группа — крупные сосуды (более 40 мкм).

Диаметр измеряли на статических изображениях с помощью компьютерной программы для цитофотометрии Photo M (авторская разработка А. Черниговского, [http://www.t\\_lambda\\_chat.ru](http://www.t_lambda_chat.ru)), измеряя ширину потока эритроцитов, соответствующую внутреннему диаметру сосуда. Об изменении роли NO и  $\text{IK}_{\text{Ca}}$ -каналов в дилатации судили по изменению числа дилатированных сосудов (процент относительно общего числа исследованных сосудов в группе) и степени их дилатации в ответ на воздействие АХ до и после применения блокаторов.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2019 и программы InStat 3.02 (GraphPad Software Inc., США). Данные представляли в виде среднего арифметического значения и его ошибки. Применяли U-критерий Манна — Уитни (при сравнении двух групп) и критерий Краскела — Уоллеса (при сравнении более двух групп). Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Исследование показало, что орошение поверхности головного мозга раствором АХ у молодых крыс SHR вызывает дилатацию  $34,41 \pm 2,12\%$  исследованных артерий (рис. 1). Наибольшее число дилатаций отмечено в группе мелких сосудов ( $45,98 \pm 2,61\%$ ). С увеличением диаметра сосудов число дилатаций достоверно снижалось ( $p < 0,0001$ , критерий Краскела — Уоллеса; рис. 2А). Степень дилатации в направлении от мелких к крупным сосудам также снижалась ( $p = 0,0008$ , критерий Краскела — Уоллеса). Увеличение диаметра мелких сосудов составило  $31,52 \pm 3,19\%$ , а крупных —  $8,91 \pm 1,23\%$  (рис. 2В).

Блокада  $\text{IK}_{\text{Ca}}$ -каналов у молодых SHR уменьшала число дилатаций мелких и средних артерий в среднем на 71,39 и 57,74% соответственно. Снижение степени дилатации на фоне блокады, отмеченное только в группе мелких сосудов, составило 57,32% (рис. 3; 4А). Число расширившихся на АХ крупных артерий и степень их дилатации после применения блокатора  $\text{IK}_{\text{Ca}}$ -каналов достоверно не изменялись (рис. 3; 4А). Полученные данные указывают на то, что у молодых SHR с увеличением диаметра пиальных сосудов роль  $\text{IK}_{\text{Ca}}$ -каналов в эндотелий-зависимой дилатации снижается.

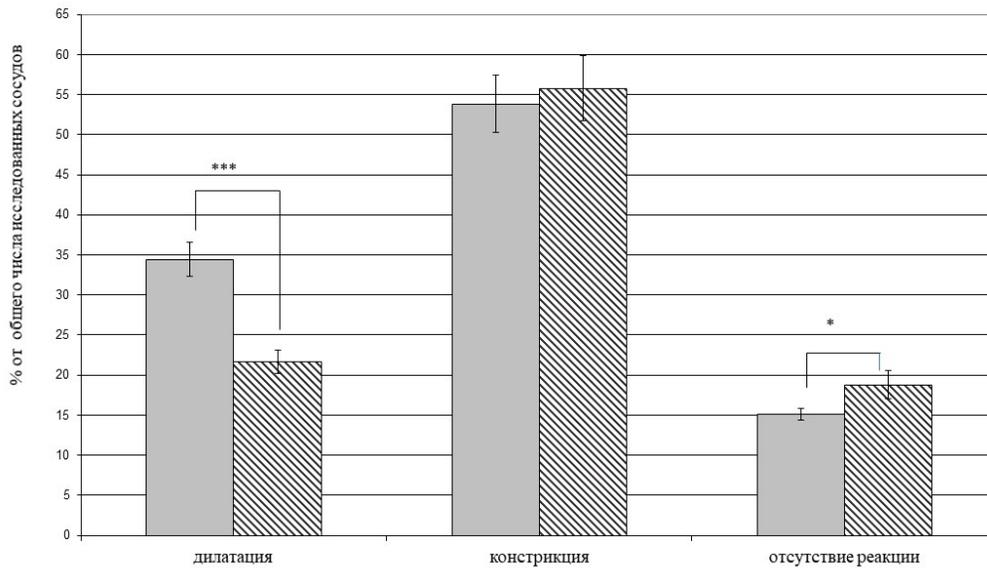


Рис. 1. Реакция пиальных артериальных сосудов на воздействие АХ. Серая заливка — крысы в возрасте 4 месяца; косая штриховка — крысы в возрасте 18 месяцев. \* — различия достоверны по отношению к соответствующим значениям у молодых крыс; \* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  (U-критерий Манна — Уитни)

Fig. 1. Response of pial arterial vessels to acetylcholine. Grey columns — 4 months old rats; diagonal hatching — 18 months old rats. \* Compared with the corresponding response in young rats. \* —  $p < 0,05$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  (Mann — Whitney U-test)

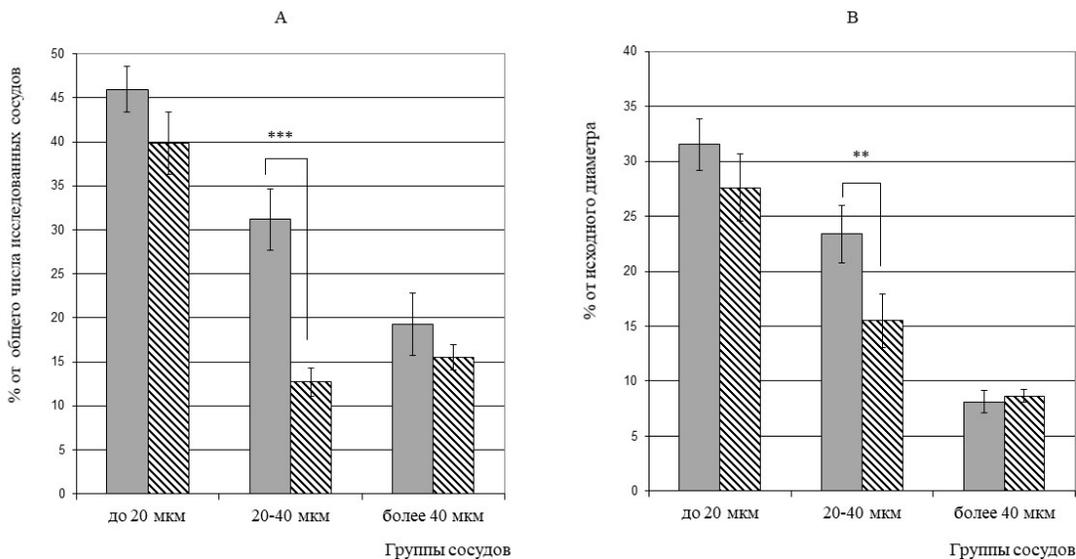


Рис. 2. Дилататорная реакция пиальных артериальных сосудов различных диаметров на воздействие АХ: А — число дилатаций (% от общего числа исследованных сосудов); В — диаметр артерий после воздействия АХ (% относительно их диаметра до воздействия АХ). Серая заливка — крысы в возрасте 4 месяца; косая штриховка — крысы в возрасте 18 месяцев. \* — различия достоверны по отношению к соответствующим значениям у молодых крыс; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  (U-критерий Манна — Уитни)

Fig. 2. Dilation in response to acetylcholine of pial arterial vessels of different diameters: A — number of dilations, % of the total number of the vessels studied; B — diameter, % of the basis diameter. Grey columns — 4 months old rats; diagonal hatching — 18 months old rats. \* Compared with the corresponding response in young rats. \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  (Mann — Whitney U-test)

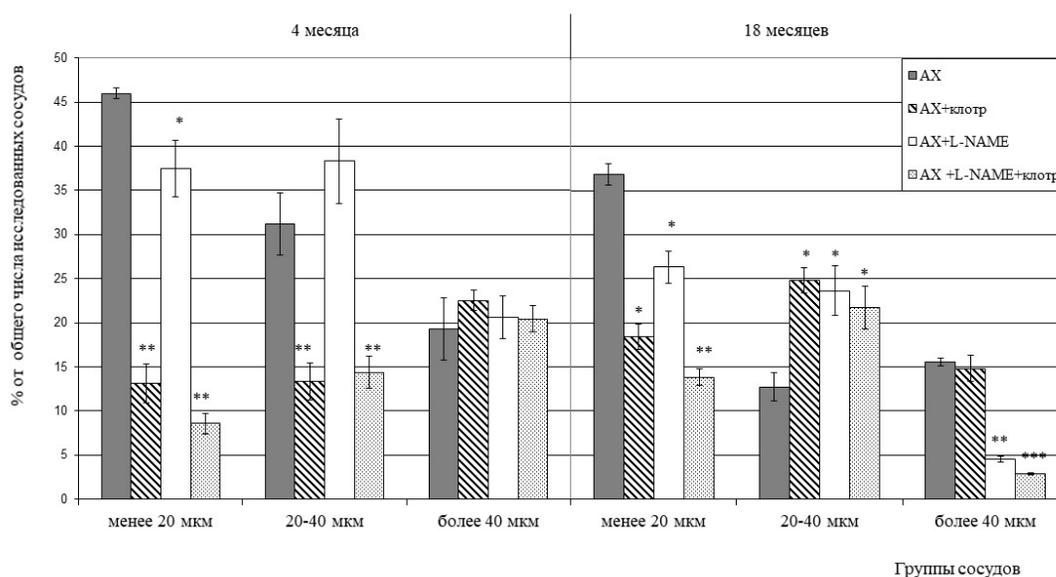


Рис. 3. Изменение числа дилатированных пиальных артериальных сосудов различных диаметров на воздействие АХ в отсутствие и на фоне применения блокаторов у крыс разного возраста. Изменения значимы по сравнению с соответствующими данными при воздействии АХ без применения блокаторов (\* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ , U-критерий Манна — Уитни)

Fig. 3. Changes in the number of dilated pial arterial vessel of different diameters in response to ACh with and without blockade in rats of different ages. Compared with the corresponding data when exposed to ACh without blockers (\* —  $p < 0.05$ , \*\* —  $p < 0.01$ , \*\*\* —  $p < 0.001$ , Mann — Whitney U-test)

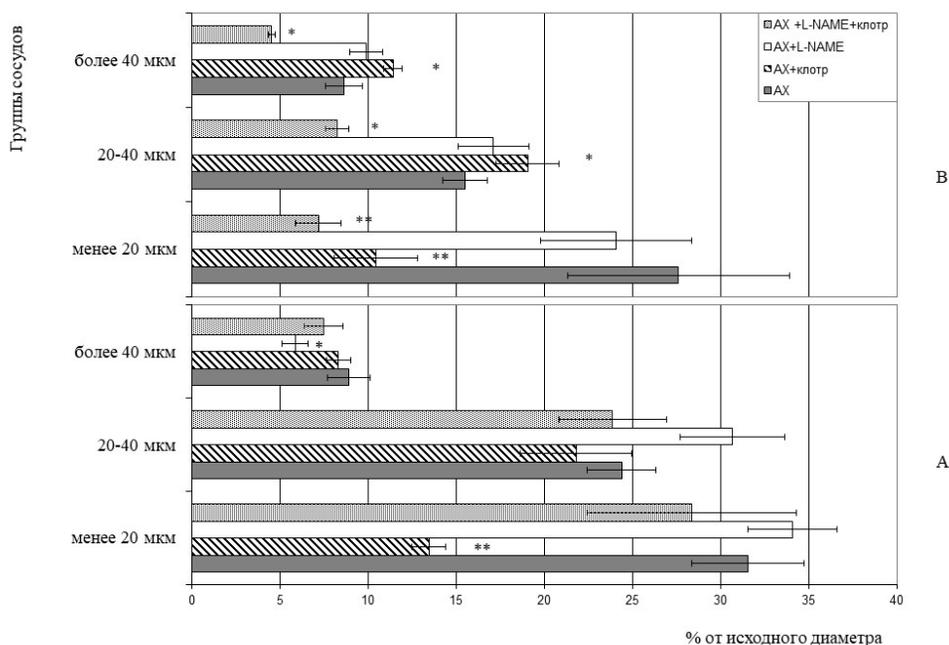


Рис. 4. Изменение диаметра пиальных артериальных сосудов различных диаметров на воздействие АХ в отсутствие и на фоне применения блокаторов у крыс разного возраста: А — крысы в возрасте 4 месяцев, В — крысы в возрасте 18 месяцев. Изменения значимы по сравнению с соответствующими данными при воздействии АХ без применения блокаторов (\* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , U-критерий Манна — Уитни)

Fig. 4. Changes in the diameter of pial arteries of different sizes in response to ACh with and without blockade in rats of different ages: A — 4 months old rats, B — 18 months old rats. Compared with the corresponding data when exposed to ACh without blockers (\* —  $p < 0.05$ , \*\* —  $p < 0.01$ , Mann — Whitney U-test)

Блокада eNOS раствором L-NAME у молодых SHR в наших экспериментах уменьшала число АХ-опосредованных дилатаций только в группе мелких сосудов (на 18,53%), без достоверного снижения степени реакции (рис. 3; 4А). В группах средних и крупных сосудов число дилатаций на фоне блокады eNOS не изменялось (рис. 3). У крупных сосудов отмечалось снижение степени дилатации с  $9,91 \pm 1,22$  до  $6,12 \pm 0,75\%$  (рис. 4А). Следовательно, у молодых спонтанно гипертензивных крыс NO играет значительную роль в АХ-опосредованной дилатации только сосудов мелких и крупных диаметров.

При совместной блокаде eNOS и  $IK_{Ca}$ -каналов у SHR в возрасте 4 месяцев число и степень дилатации крупных сосудов на воздействие АХ достоверно не изменялись (рис. 3; 4А). Число расширившихся сосудов средних диаметров уменьшилось в два раза. А снижение числа дилатаций мелких артерий достигало 81,47%. Эти показатели достоверно не отличались от значений, отмеченных при применении только одного блокатора  $IK_{Ca}$ -каналов (рис. 3), что может служить подтверждением ведущей роли процессов, связанных с активацией  $IK_{Ca}$ -каналов в АХ-опосредованной дилатации пиальных артериальных сосудов мелких и средних диаметров у молодых SHR.

С возрастом общее число дилататорных реакций на АХ уменьшилось до  $21,62 \pm 1,44\%$  (рис. 1). По сравнению с молодыми животными у SHR в возрасте 18 месяцев не отмечалось достоверного изменения числа и степени дилатации мелких и крупных сосудов (рис. 2). Уменьшилось только число дилатаций сосудов средних диаметров (на 59,19%; рис. 2А). В этой же группе с возрастом снижалась степень дилатации (с  $23,37 \pm 2,65$  у молодых SHR до  $15,51 \pm 2,41\%$  у 18-месячных SHR; рис. 2В).

Предварительная блокада  $IK_{Ca}$ -каналов у 18-месячных крыс так же, как и у 4-месячных животных, уменьшала число дилатаций мелких сосудов. Но это уменьшение было менее значительным: в среднем на 52,1% по сравнению с 73,23% у 4-месячных SHR (рис. 3). Снижение степени дилатации мелких сосудов на фоне блокатора у SHR в возрасте 18 месяцев, по сравнению с более молодыми животными, также было менее выражено (рис. 4).

Число и степень дилатаций артерий средних диаметров на фоне блокады  $IK_{Ca}$ -каналов у 18-месячных крыс увеличивались (рис. 3; 4В). В группе крупных артерий достоверно усиливалась степень дилататорной реакции (рис. 4В). В качестве блокатора  $IK_{Ca}$ -каналов в эксперименте использовался клотримазол. Известно, что это вещество, как производное имидазола,

в процессе метаболизма может отщеплять нитрогруппу в виде нитрит-аниона, который впоследствии трансформируется в NO (De Silva et al. 2018; Levina et al. 2004). Поэтому усиление АХ-опосредованной дилатации артерий средних и крупных диаметров при предварительном воздействии клотримазола, вероятно, является реакцией на введение дополнительного источника оксида азота. Обнаруженный эффект может указывать на возрастное повышение чувствительности стенки пиальных артериальных сосудов средних и крупных диаметров к воздействию экзогенного NO, наблюдаемое на фоне практически полного подавления механизма эндотелий-зависимой вазодилатации, обусловленного активацией  $IK_{Ca}$ -каналов.

Блокада eNOS у 18-месячных SHR уменьшала число АХ-опосредованных дилатаций в группах артерий мелких и крупных диаметров на 28,56 и 70,78% соответственно, что достоверно превышало аналогичные показатели, полученные на более молодых животных (рис. 3). Число дилатаций сосудов средних диаметров достоверно не изменялось (рис. 3). Одновременное применение блокаторов eNOS и  $IK_{Ca}$ -каналов у 18-месячных SHR также уменьшало число расширившихся сосудов только в группах мелких и крупных артерий (на 61,49 и 86,6%, соответственно). Снижение числа дилатаций сосудов этих групп при одновременной блокаде было больше, чем при применении каждого из блокаторов в отдельности (рис. 3). Полученные данные указывают на возрастание при старении роли NO-зависимых механизмов в АХ-опосредованной дилатации мелких и крупных пиальных артериальных сосудов у SHR, вероятно, связанном с возрастным повышением уровня NO в результате увеличения экспрессии/активности индуцибельной NO-синтазы (iNOS) (Bernatova 2014). Экспрессия iNOS происходит как в эндотелии, так и в миоцитах. Поэтому ее действие более выражено в крупных артериях с развитой мышечной оболочкой (Черток, Коцюба 2011).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что у крыс SHR старение сопровождается снижением вклада  $IK_{Ca}$ -каналов и усилением роли NO-зависимого механизма в осуществлении АХ-опосредованной дилатации пиальных артериальных сосудов всех диаметров. Выявленные возрастные изменения регуляции тонуса пиальных сосудов могут служить проявлением адаптационных механизмов, направленных на улучшение микроциркуляции и поддержание нормальной церебральной перфузии в условиях длительно текущей АГ.

## Литература

- Черток, В. М., Коцюба, А. Е. (2011) Изменение индуцибельной NO-синтазы в пияльных артериях разного диаметра у гипертензивных крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, т. 152, № 8, с. 220–223.
- Ahn, S. J., Fancher, I. S., Bian, J.-T. et al. (2017) Inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels are major contributors to flow-induced vasodilatation in resistance arteries. *The Journal of Physiology*, vol. 595, no. 7, pp. 2339–2364. <https://www.doi.org/10.1113/JP273255>
- Bernatova, I. (2014) Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: Cause or consequence? *BioMed Research International*, vol. 2014, article 598271. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/598271>
- De Silva, T. M., Modrick, M. L., Dabertrand, F., Faraci, F. M. (2018) Changes in cerebral arteries and parenchymal arterioles with aging: Role of Rho kinase 2 and impact of genetic background. *Hypertension*, vol. 71, no. 5, pp. 921–927. <https://www.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10865>
- Diaz-Otero, J. M., Yen, T.-C., Fisher, C. et al. (2018) Mineralocorticoid receptor antagonism improves parenchymal arteriole dilation via a TRPV4-dependent mechanism and prevents cognitive dysfunction in hypertension. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*, vol. 315, no. 5, pp. H1304–H1315. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.00207.2018>
- Gorshkova, O. P., Shuvaeva, V. N. (2020) Age-related changes in the role of calcium-activated potassium channels in acetylcholine mediated dilatation of pial arterial vessels in rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 56, no. 2, pp. 145–152. <https://doi.org/10.1134/S0022093020020064>
- Goto, K., Ohtsubo, T., Kitazono, T. (2018) Endothelium-dependent hyperpolarization (EDH) in hypertension: The role of endothelial ion channels. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 1, article 315. <https://www.doi.org/10.3390/ijms19010315>
- Levina, V. I., Trukhacheva, L. A., Pyatakova, N. V. et al. (2004) Investigation of the NO-donor activity of the antimicrobial drug tinidazole. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 38, no. 1, pp. 15–18. <https://www.doi.org/10.1023/B:PHAC.0000027637.23022.e9>
- Pires, P. W., Dams Ramos, C. M., Matin, N., Dorrance, A. M. (2013) The effects of hypertension on the cerebral circulation. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*, vol. 304, no. 12, pp. H1598–H1614. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.00490.2012>
- Taddei, S., Virdis, A., Mattei, P. et al. (1995) Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*, vol. 91, pp. 1981–1987. <https://www.doi.org/10.1161/01.cir.91.7.1981>
- Wilson, C., Zhang, X., Buckley, C. et al. (2019) Increased vascular contractility in hypertension results from impaired endothelial calcium signaling. *Hypertension*, vol. 74, no. 5, pp. 1200–1214. <https://www.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13791>

## References

- Ahn, S. J., Fancher, I. S., Bian, J.-T. et al. (2017) Inwardly rectifying K<sup>+</sup> channels are major contributors to flow-induced vasodilatation in resistance arteries. *The Journal of Physiology*, vol. 595, no. 7, pp. 2339–2364. <https://www.doi.org/10.1113/JP273255> (In English)
- Bernatova, I. (2014) Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: Cause or consequence? *BioMed Research International*, vol. 2014, article 598271. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/598271> (In English)
- Chertok, V. M., Kotsyuba, A. E. (2011) Izmenenie indutsibel'noj NO-sintazy v pial'nykh arteriyakh raznogo diametra u gipertezivnykh kryis [Changes in inducible NO-synthase in pial arteries of different diameters in hypertensive rats]. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 8, pp. 220–223. (In Russian)
- De Silva, T. M., Modrick, M. L., Dabertrand, F., Faraci, F. M. (2018) Changes in cerebral arteries and parenchymal arterioles with aging: Role of Rho kinase 2 and impact of genetic background. *Hypertension*, vol. 71, no. 5, pp. 921–927. <https://www.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10865> (In English)
- Diaz-Otero, J. M., Yen, T.-C., Fisher, C. et al. (2018) Mineralocorticoid receptor antagonism improves parenchymal arteriole dilation via a TRPV4-dependent mechanism and prevents cognitive dysfunction in hypertension. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*, vol. 315, no. 5, pp. H1304–H1315. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.00207.2018> (In English)
- Gorshkova, O. P., Shuvaeva, V. N. (2020) Age-related changes in the role of calcium-activated potassium channels in acetylcholine mediated dilatation of pial arterial vessels in rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 56, no. 2, pp. 145–152. <https://doi.org/10.1134/S0022093020020064> (In English)
- Goto, K., Ohtsubo, T., Kitazono, T. (2018) Endothelium-dependent hyperpolarization (EDH) in hypertension: The role of endothelial ion channels. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 1, article 315. <https://www.doi.org/10.3390/ijms19010315> (In English)
- Levina, V. I., Trukhacheva, L. A., Pyatakova, N. V. et al. (2004) Investigation of the NO-donor activity of the antimicrobial drug tinidazole. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 38, no. 1, pp. 15–18. <https://www.doi.org/10.1023/B:PHAC.0000027637.23022.e9> (In English)

- Pires, P. W., Dams Ramos, C. M., Matin, N., Dorrance, A. M. (2013) The effects of hypertension on the cerebral circulation. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*, vol. 304, no. 12, pp. H1598–H1614. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.00490.2012> (In English)
- Taddei, S., Virdis, A., Mattei, P. et al. (1995) Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*, vol. 91, pp. 1981–1987. <https://www.doi.org/10.1161/01.cir.91.7.1981> (In English)
- Wilson, C., Zhang, X., Buckley, C. et al. (2019) Increased vascular contractility in hypertension results from impaired endothelial calcium signaling. *Hypertension*, vol. 74, no. 5, pp. 1200–1214. <https://www.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13791> (In English)