

ВЛИЯНИЕ ДИБАЗОЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ АКТИВИРУЕМЫХ КАЛЬЦИЕМ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ БОЛЬШОЙ ПРОВОДИМОСТИ (ВКСА) ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ИЗОЛИРОВАННОГО КОЛЬЦА АОРТЫ

Скринаус С.С., Лазуко С.С.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
Витебск, Беларусь

Проведен анализ клинико-лабораторных характеристик первичных МДС в разных возрастных группах. Описан характер клинических проявлений заболевания, проведен подробный количественный анализ параметров гемограммы и костно-мозгового кровотока. Дана эпидемиологическая характеристика МДС в разных возрастных группах с распределением по варианту и группе риска согласно IPSS, длительности додиагностического периода. Проведен анализ диспластических изменений клеток крови и костного мозга при первичных МДС в зависимости от варианта и возрастной группы. Показано наличие значительных вариаций манифестации и течения МДС у пациентов в зависимости от возраста, которые определяются структурой вариантов МДС, частотой и видом цитогенетических и диспластических аномалий клеток костного мозга, интенсивностью прогрессирования.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы, варианты, клиника, гематологическая характеристика.

Введение. Сосудистый тонус обеспечивается сократительной активностью гладкомышечных клеток в стенках артерий, артериол, которые играют определяющую роль в резистивности кровяного потока и кровообращения в целом. Тонус сосудов играет важную роль в регуляции кровяного давления и распределении кровяного потока в тканях и органах. Ионные каналы играют важную роль в этом процессе. Подобно всем гладкомышечным клеткам, сосудистая гладкомышечная клетка в качестве пускового механизма для сокращения использует ионы кальция. Поток кальция через саркоплазматическую мембрану внутрь клетки и запас внутриклеточного кальция – главные источники Ca^{2+} . В регуляции миогенного тонуса сосудов важную роль играют активируемые кальцием калиевые каналы (ВКСа-каналы) [1, 2, 7]. Открытие ВКСа-каналов, расположенных в сарколемме гладкого миоцита, связано с увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция, приводит к выходу ионов калия из клетки и развитию гиперполяризации мембраны [8,10]. В свою очередь, гиперполяризация сарколеммы сопровождается закрытием потенциал-зависимых, а также чувствительных к растяжению кальциевых каналов и расширению сосуда. Таким образом, ВКСа-каналы играют роль отрицательной обратной связи, чтобы ограничить вазоконстрикцию и препятствовать вазоспазму. Кроме того, эти каналы могут быть активизированы сосудорасширяющими средствами, действуя через цГМФ и цАМФ каскады эпоксидов арахидоновой кислоты [11]. Сосудорасширяющие средства и вазоконстрикторы могут влиять на частоту и амплитуду Ca^{2+} залпов и таким образом влиять на активность ВКСа-канала [5]. При сахарном диабете, артериальной гипертензии, а также при стрессе одной из основных причин нарушения сосудистого тонуса является снижение функциональной активности ВКСа-каналов [8]. Таким образом, ВКСа-каналы играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса как в норме, так и при патологии.

Дибазол – лекарственное средство, которое применяется в неотложной терапии при купировании гипертонических кризов, в педиатрии и иммунологии [6]. Он относится к группе миотропных спазмолитиков, общетонизирующих средств и адаптогенов. Лекарственное средство оказывает сосудорасширяющее, спазмолитическое, иммуностимулирующее

действие. Непосредственно расслабляет гладкие мышцы кровеносных сосудов и внутренних органов. Иммуностимулирующая активность связана с регуляцией соотношения концентраций циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) и циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) в иммунных клетках (повышает содержание цГМФ), что приводит к пролиферации зрелых сенсibilизированных Т-и В-лимфоцитов, секреции ими факторов взаимного регулирования, кооперативной реакции и активации конечной эффекторной функции клеток. Внутриклеточный механизм расслабления гладкомышечных клеток под влиянием дибазола неизвестен. Считается, что одной из возможных мишеней его действия является фосфодиэстераза – фермент, разрушающий циклические нуклеотиды, в частности, ц-ГМФ. Предполагается, что вазодилаторный эффект дибазола связан с блокадой притока ионов Ca^{2+} через потенциалзависимые неактивированные кальциевые каналы в гладкомышечных клетках [6].

Целью исследования было выяснить влияние дибазола на функциональную активность ВКСа-каналов артериальных сосудов крыс.

Материалы и методы. Опыты проводили на 60 препаратах изолированного кольца аорты крыс линии Вистар. Все животные были разделены на следующие группы: 1) «контроль» $n=10$; 2) «NAME» (на фоне блокады синтеза монооксида азота) $n=9$; 3) «дибазол» (на фоне добавления в перфузионный раствор дибазола) $n=9$; 4) «NAME+дибазол» (на фоне добавления в перфузионный раствор дибазола и NAME) $n=8$; 5) «ТЭА» (на фоне блокады ВКСа-каналов тетраэтиламмонием) $n=8$; 6) «ТЭА+дибазол» (на фоне блокады ВКСа-каналов и синтеза монооксида азота) $n=8$; 7) «ТЭА+дибазол+NAME» (на фоне блокады ВКСа-каналов и синтеза монооксида азота NAME) $n=8$. Эксперименты на животных проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990). Каждому животному внутрибрюшинно вводили гепарин (500 ед/кг) и затем под уретановым наркозом (1г/100г веса тела) вскрывали грудную клетку, удаляли сердце, легкие, отпрепаровывали грудную аорту, иссекали ее фрагмент длиной 5-10 мм и помещали его в охлажденный

до 4°C раствор Кребса-Хензелейта. В охлажденном растворе фрагмент аорты тщательно очищали от жировой и соединительной ткани и лезвием вырезали кольцевой сегмент шириной 3 мм. Один конец кольцевого сегмента аорты жестко фиксировали, а другой прикрепляли к рычажку датчика силы F30 Туре372 (Hugo Sachs Elektronik, Германия). Приготовленный таким образом кольцевой сегмент аорты помещали в термостатируемую ванночку, заполненную раствором Кребса-Хензелейта следующего состава (мМ/л): NaCl – 118; KCl – 4,8; MgSO₄ 1,18; KH₂PO₄ - 1,2; CaCl₂ – 2,5; NaHCO₃ – 25,0; глюкоза - 11; pH-7,4 при температуре 37°C. Раствор насыщали карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂). Регистрацию напряжения препарата, сокращающегося в изометрическом режиме, осуществляли при помощи модульного усилителя HSE. Данные заносили в компьютер, где обрабатывали при помощи программы HSE ACAD (Германия). В течение периода стабилизации, который составлял 2 часа, каждые 15 минут обновляли раствор Кребса-Хензелейта, омывающий препарат аорты [3].

Исходное напряжение изолированных колец аорты во всех исследуемых группах составляло от 1925±81 до 2061±31 мг.

О чувствительности изолированного кольца аорты к ацетилхолину судили по величине EC₅₀, представляющей собой молярную концентрацию, вызывающую 50% ответную реакцию.

Состояние стимулируемой продукции монооксида азота эндотелием изолированного кольца аорты оценивали по величине реакции расслабления в ответ на кумулятивное введение в питательную жидкость ацетилхолина (от 10⁻¹¹ до 10⁻⁴ М, Sigma, USA) на фоне предварительного сокращения, вызванного стандартной дозой фенилэфрина (10⁻⁶ М, Sigma, USA). Результат выражали как процент расслабления от величины сокращения, полученной после введения фенилэфрина.

Для выяснения роли ВКСа-каналов использовали блокатор данных каналов тетраэтиламмоний (ТЭА) в концентрации 1мМ (Sigma, USA).

Для определения влияния дибазола на эндотелий-зависимое расслабление кольца аорты его добавляли в термостатируемую ванночку (концентрация 10⁻⁵М) за 15 минут до предсокращения сегмента аорты фенилэфрином.

Для выяснения роли монооксида азота в эндотелий-зависимом расслаблении кольца аорты использовали неселективный блокатор NO-синтазы метиловый эфир N-ω-нитро-L-аргинин (NAME, 1×10⁻⁴М, Sigma, USA).

Для сравнения двух количественных признаков применялся t-критерий Стьюдента, а также использовали программное обеспечение Graph Pad Prism (San Diego, California, USA). Результаты эксперимента выражали как среднее арифметическое плюс – минус ошибка средней величины $\bar{x} \pm S_x$. Различия принимали достоверными при значении вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

ВЛИЯНИЕ ДИБАЗОЛА НА ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМУЮ ВАЗОДИЛАТАЦИЮ ИЗОЛИРОВАННОГО КОЛЬЦА АОРТЫ В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ СИСТЕМЫ СИНТЕЗА МОНООКСИДА АЗОТА

Под влиянием фенилэфрина (10⁻⁶М) прирост напряжения сегмента аорты в контроле составлял 1500±115 мг, что не отличалось от значений в исследуемых группах. Таким образом, исходные условия

для действия ацетилхолина были одинаковыми.

Добавление в ванночку ацетилхолина (10⁻¹¹-10⁻⁴М) приводило к дозозависимому расслаблению кольца аорты, предварительно сокращенного фенилэфрином. В контрольных изолированных кольцах аорты максимальная дилатация возникла при концентрации ацетилхолина в ванночке 10⁻⁵М и составляла 60% от предварительного сокращения фенилэфрином. При добавлении в перфузионный раствор дибазола ацетилхолинзависимая дилатация достигала максимума при концентрации 10⁻⁵М и составляла более 80% от прироста напряжения кольца, вызванного фенилэфрином (рисунок 1). Концентрация ацетилхолина, вызывающая полумаксимальную дилатацию аорты (EC₅₀) в контроле, составляла 1,44×10⁻⁷М. После действия дибазола EC₅₀ снижалась до 3,49×10⁻⁹М ($p < 0,05$ по сравнению с контролем).

Таким образом, дибазол не только усиливал ацетилхолинзависимую дилатацию кольца аорты крысы, но и повышал чувствительность эндотелиоцитов к ацетилхолину.

Блокада синтеза монооксида азота L-NAME приводила к незначительному расслаблению кольца аорты, вызываемому ацетилхолином, что составляло 10% от прироста его напряжения, вызванного фенилэфрином (рисунок 1). При этом чувствительность гладкомышечных клеток артериальных сосудов к ацетилхолину снижалась EC₅₀ – 2,65×10⁻⁶ ($p < 0,05$, по сравнению с контролем (EC₅₀ – 1,44×10⁻⁷М)).

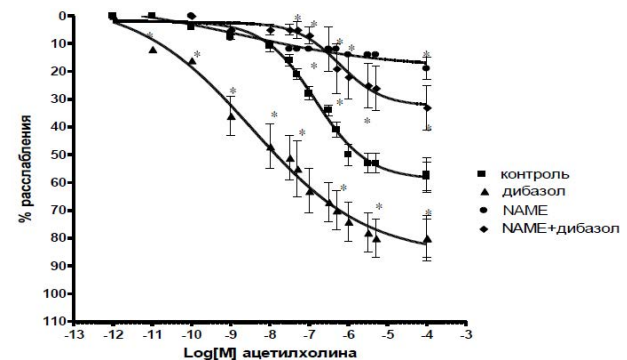


Рисунок 1- Влияние дибазола на NO-опосредуемую эндотелийзависимую вазодилатацию изолированного кольца аорты крысы в условиях блокады синтеза монооксида азота L-NAME

Примечание: По оси абсцисс – Log концентрации ацетилхолина, по оси ординат – % расслабления;

*- $p < 0,05$, по сравнению с контролем

При блокаде синтеза монооксида азота на фоне дибазола дилатация кольца аорты достигала максимума при концентрации ацетилхолина 10⁻⁵М, однако была выражена в большей степени, чем в группе животных с блокадой синтеза NO, но без добавления дибазола, и составляла 33% ($p < 0,05$, по сравнению с контролем и группой «L-NAME») от прироста напряжения кольца, вызванного фенилэфрином (рисунок 1). Следовательно, действие дибазола на ацетилхолинзависимое расслабление кольца аорты частично сохранялось и после блокады синтеза монооксида азота.

При сочетании дибазола и блокатора NO-синтазы L-NAME чувствительность гладких миоцитов изолированного сегмента аорты к ацетилхолину хотя и оставалась несколько ниже (EC₅₀ – 5,97×10⁻⁷), чем в контроле с интактным синтезом

NO ($EC_{50} - 1,44 \times 10^{-7} M$), однако увеличивалась по сравнению с группой животных с заблокированным синтезом монооксида азота ($EC_{50} - 2,65 \times 10^{-6} M$, $p < 0,05$). Следовательно, под влиянием дибазола как в условиях интактной системы NO, так и блокированной, чувствительность гладкомышечных клеток артериальных сосудов к ацетилхолину оставалась более высокой по отношению к контролю.

В связи с тем, что блокада синтеза монооксида азота не полностью устраняла вызываемое дибазолом усиление эндотелийзависимой дилатации изолированного кольца аорты, можно предположить, что дибазол усиливал не только высвобождение монооксида азота, но и действовал на другие механизмы вазорелаксации. Одним из таких механизмов может быть активация ВКСа-каналов гладкомышечных клеток аорты, возникающая вследствие как прямого на них влияния, так и опосредованного, через воздействие эндотелиальных факторов гиперполяризации, высвобождающихся под влиянием дибазола. В связи с этим на следующем этапе мы определяли влияние дибазола на функциональную активность ВКСа-каналов.

ВЛИЯНИЕ ДИБАЗОЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ВКСА-КАНАЛОВ В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ СИСТЕМЫ СИНТЕЗА МОНООКСИДА АЗОТА

После блокады ВКСа-каналов тетраэтиламмонием вызываемая ацетилхолином релаксация изолированного кольца аорты была меньше, чем в контроле, и составляла 31% от предварительного предсокращения при концентрации ацетилхолина $5 \times 10^{-5} M$ ($p < 0,05$) (рисунок 2).

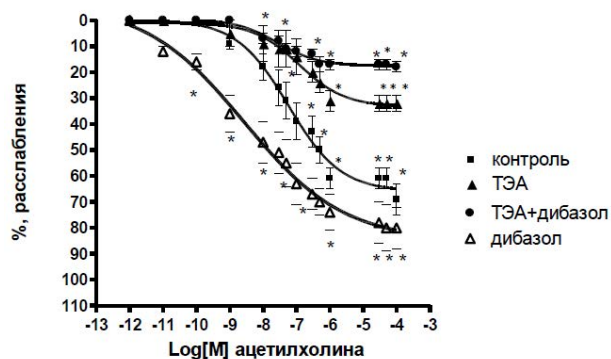


Рисунок 2 - Влияние дибазола на функциональную активность кальцийактивируемых калиевых каналов с интактной системой синтеза монооксида азота

Примечание: По оси абсцисс – $\text{Log}[M]$ ацетилхолина, по оси ординат – % расслабления;

* - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных

После блокады ВКСа-каналов концентрация ацетилхолина, вызывающая полумаксимальный ответ аорты, не изменялась. Так, EC_{50} в контроле равнялась $1,44 \times 10^{-7} M$, после блокады ВКСа-каналов тетраэтиламмонием EC_{50} составила $1,20 \times 10^{-7}$, $1,2 \times 10^{-7} M$.

После добавления в ванночку для перфузии дибазола на фоне блокады ВКСа-каналов ацетилхолинзависимая релаксация кольца аорты была выражена еще в меньшей степени по сравнению с группой животных на фоне блокады ВКСа-каналов без дибазола и составила 15% ($p < 0,05$, рисунок 2). Добавление в ван-

ночку дибазола на фоне блокады кальцием активируемых калиевых каналов приводило к увеличению чувствительности эндотелия и составило $2,7523 \times 10^{-8} M$ (для сравнения в контроле $EC_{50} - 1,44 \times 10^{-7} M$).

При блокаде синтеза монооксида азота L-NAME и ВКСа-каналов тетраэтиламмонием дилатация кольца аорты достигала максимума при концентрации ацетилхолина в ванночке $10^{-4} M - 15\%$. После добавления в ванночку дибазола, тетраэтиламмония и L-NAME ацетилхолинзависимая дилатация кольца аорты составила 14% (рисунок 3).

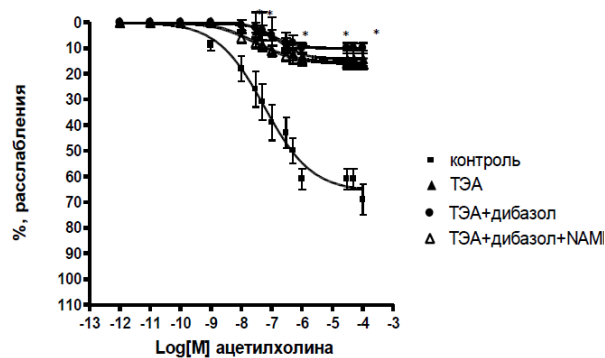


Рисунок 3 - Влияние дибазола на функциональную активность ВКСа-каналов в условиях блокады синтеза монооксида азота L-NAME

Примечание: По оси абсцисс – $\text{Log}[M]$ ацетилхолина, по оси ординат – % расслабления;

* - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных

После блокады ВКСа-каналов на фоне L-NAME EC_{50} снизилась и составляла $1,99 \times 10^{-8} M$, что свидетельствует о повышении чувствительности эндотелия к ацетилхолину. При добавлении в перфузионный раствор дибазола на фоне тетраэтиламмония и L-NAME EC_{50} оставалась такой же, как и в предыдущей группе, составила $1,94 \times 10^{-8} M$. Таким образом, блокада синтеза монооксида азота не вносила различий между группами в ацетилхолинзависимую дилатацию кольца аорты.

В результате проведенного исследования было установлено, что дибазол усиливает эндотелийзависимую вазодилатацию и увеличивает чувствительность гладкомышечных клеток артериальных сосудов к высвобождаемому эндотелием монооксиду азота. Блокада синтеза монооксида азота L-NAME частично ограничивает, но полностью не предупреждает вазорелаксацию, вызываемую ацетилхолином в присутствии дибазола. Эти факты позволяют заключить, что дибазол модулирует функцию эндотелия через NO-зависимые механизмы и, вероятно, путем прямого (NO-независимая активация) действия на гладкомышечные клетки сосудов увеличивает образование растворимой гуанилатциклазы (pGC), что приводит к накоплению цГМФ. Последний активирует цГМФ-зависимые протеинкиназы, а также кальцийзависимую АТФ-азу, участвующие в дефосфорилировании легких цепей миозина, что приводит к выходу ионов кальция из мышечных волокон и в конечном итоге к вазодилатации [9].

Блокада ВКСа-каналов тетраэтиламмонием приводила к уменьшению ацетилхолинзависимой NO-опосредуемой вазодилатации изолированного кольца аорты по сравнению с контрольной группой живот-

ных в 2 раза и составила 31%. Возможно, это связано с тем, что монооксид азота, синтезируемый эндотелием, частично опосредует свой эффект через активацию активируемых кальцием калиевых каналов. Существует две гипотезы, объясняющие эффект монооксида азота на ВКСа-каналы. Одна из них связана с тем, что образовавшийся в ходе ферментативной реакции монооксид азота диффундирует к сосудистым гладкомышечным клеткам, связывается с атомом железа гема в активном центре растворимой гуанилатциклазы и активирует ее. Активированная растворимая гуанилатциклаза превращает ГТФ в цГМФ, которая фосфорилирует цГМФ-зависимую протеинкиназу, что приводит к снижению концентрации внутриклеточного кальция. цГМФ изменяет также Na^+/Ca^{2+} обмен в сосудистых гладкомышечных клетках, функционирование цГМФ-зависимых ионных каналов, ингибирует активность фосфодиэстеразы. Последняя в свою очередь увеличивает активность ВКСа-каналов. Другая гипотеза утверждает, что монооксид азота активирует ВКСа-каналы независимо от цГМФ-зависимой протеинкиназы, т.е. предполагается прямое воздействие NO на ВКСа-каналы.

Активность ВКСа-каналов может изменяться под влиянием и других эндогенных сосудорасширяющих веществ, действующих через цГМФ-зависимые механизмы или оказывающих влияние на частоту и амплитуду кальциевых залпов из саркоплазматического ретикула гладких миоцитов.

При добавлении в перфузионный раствор дибазола на фоне блокады ВКСа-каналов ацетилхолинзависимая вазодилатация уменьшилась дополнительно в 2 раза по сравнению с группой животных с ТЭА без дибазола и составила 15% (в группе животных с добавлением дибазола без ТЭА ацетилхолинзависимая вазодилатация составила 80%). Таким образом, можно предположить, что вазорелаксирующий эффект дибазола может быть частично обусловлен активацией ВКСа-каналов, причем механизмы активации данных каналов дибазолом могут быть связаны либо с усилением высвобождения монооксида азота из эндотелия, либо с действием непосредственно на гладкую мышцу сосудов, увеличивая концентрацию цГМФ и активируя ВКСа-каналы гладкомышечных клеток, тем самым увеличивая ацетилхолинзависимую вазодилатацию.

На следующем этапе мы определили роль монооксида азота в реализации ацетилхолинзависимой

вазодилатации на фоне блокады ВКСа-каналов. В результате проведенных экспериментов было показано, что ацетилхолинзависимая вазодилатация на фоне блокады ВКСа-каналов и синтеза монооксида азота была снижена в 2 раза по сравнению с группой животных с интактной системой монооксида азота после блокады ВКСа-каналов, однако не отличалась от группы животных с заблокированной системой синтеза монооксида азота и интактными ВКСа-каналами. Это доказывает, что определяющую роль в ацетилхолинзависимой вазодилатации играет эндотелиальный монооксид азота, который реализует свой эффект частично через активацию ВКСа-каналов.

При добавлении в перфузионный раствор дибазола на фоне блокады ТЭА ВКСа-каналов и синтеза монооксида азота ацетилхолинзависимая вазодилатация составляла 15%, что выражено в 2 раза слабее, чем в группе животных без ТЭА с дибазолом и блокадой синтеза монооксида азота. Таким образом, можно предположить, что дибазол оказывает свой эффект двумя путями. Во-первых, NO-зависимый механизм усиливает высвобождение монооксида азота из эндотелия. Во-вторых, NO-независимый механизм – непосредственно влияя на гладкомышечные клетки сосудов, активируя ВКСа-каналы, возможно, через увеличение внутриклеточной концентрации цГМФ. Следовательно, дибазол реализует свой эффект при интактной системе синтеза монооксида азота и высокой функциональной активности ВКСа-каналов.

Заключение

1. Дибазол увеличивает ацетилхолинзависимую вазодилатацию и чувствительность гладкомышечных клеток изолированного кольца аорты крысы к ацетилхолину.
2. Блокада синтеза монооксида азота L-NAME частично ограничивает, но полностью не предупреждает вазорелаксацию, вызываемую ацетилхолином в присутствии дибазола, указывая на присутствие как NO-зависимых, так и NO-независимых механизмов вазорелаксирующего действия дибазола.
3. ВКСа-каналы вносят существенный вклад в эндотелийзависимую вазодилатацию артериальных сосудов, который устраняется при блокаде синтеза монооксида азота.
4. Дибазол оказывает модулирующее влияние на ВКСа-каналы и этот эффект обусловлен активностью эндотелиального монооксида азота.

Literatura

1. Векшина, О.М. Влияние градиента Ca^{2+} на структуру мембран саркоплазматического ретикула / О.М. Векшина, Ю.А. Ким, Н.Л. Векшин // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 11. – С. 517–521.
2. Власов Т.Д. Механизмы регуляции сосудистого тонуса // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – №3. – С. 68–77.
3. Лазуко С.С., Солодков А.П., Шилин К.А. Роль индуцированной NO-синтазы в эндотелийзависимой регуляции тонуса артериальных сосудов при адаптации короткими стрессорными воздействиями // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12. – № 4. – С. 44–49.
4. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Москва: Новая волна, 2005. – 439 с.
5. A molecular switch for specific stimulation of the ВКСа channel by cGMP and cAMP kinase / X.-B. Zhou [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 43239–43245.
1. Vekschina, O.M. Vlijanie gradienta Ca^{2+} na strukturu membran sarkoplazmatskogo retikuluma / O.M. Vekschina, Jy.A. Kim, N.L. Vekschin // Bjul. experim. biologii i mediciny. – 2007. – T. 144, № 11. – S. 517–521.
2. Vlasov T. D. Mechanizmy regulacii sosudistogo rusla // Regionalnoe krovoobrasheniya i mikrocirkuljacii. – 2002. – №3. – S. 68–77.
3. Lazuko S.S., Solodkov A.P., Schilin K.A. Rol inducirovannoj NO-sintazy v endotelijzavisimoj reguljacii tonusa arterialnyh sosudov pri adaptacii korotkimi stressornymi vozdejstvijami // Vestnik VGMU. – 2013. – T. 12. – № 4. – S. 44–49.
4. Maschkovskij, M.D. Lekarstvennye sredstva / M.D. Maschkovskij. – Moskva: Novaja volna, 2005. – 439 s.
5. A molecular switch for specific stimulation of the ВКСа channel by cGMP and cAMP kinase / X.-B. Zhou [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 43239–43245.

6. Gurkovskaia AN, Gokina NI, Shuba MF, Kazak LI, Chekman IS. Mechanism of the effect of dibazol on the contractile and electric activities of the smooth muscle of the portal vein. *Fiziol Zh.* 1989;35(6):50-3

7. Nelson, M. T. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle / M. T. Nelson, J. M. Quayle // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 268. – P. 799–P. 822

8. Nilius, B Ion channels and their functional role in vascular endothelium / B. Nilius, G. Droogmans // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol. 81. – P. 1415–1459.

9. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular / V.M. Bolotina [et al.] // *Nature.* – 1994. – Vol. 368. – P. 850–853.

10. Physiological role of inward rectifier K(+) channels in vascular smooth muscle cells / W. S. Park [et al.] // *Pflugers Arch.* – 2008. – Vol. 457, №. 1. – P. 137–147.

11. Waldman, S.A., Cyclic GMP synthesis and function / S.A.Waldman, F. Murad // *Pharmacol. Rev.* – 1987. - Vol. 39. – P. 163-196

12. Vasomotor control in mice overexpressing human endothelial nitric oxide synthase / van Deel E.D. [et al.] // *Am J Physiol Heart CircPhysiol.* – 2007. - Vol. 293. – P. H1144–H1153.

6. Gurkovskaia AN, Gokina NI, Shuba MF, Kazak LI, Chekman IS. Mechanism of the effect of dibazol on the contractile and electric activities of the smooth muscle of the portal vein. *Fiziol Zh.* 1989;35(6):50-3

7. Nelson, M. T. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle / M. T. Nelson, J. M. Quayle // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 268. – P. 799–P. 822

8. Nilius, B Ion channels and their functional role in vascular endothelium / B. Nilius, G. Droogmans // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol. 81. – P. 1415–1459.

9. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular / V.M. Bolotina [et al.] // *Nature.* – 1994. – Vol. 368. – P. 850–853.

10. Physiological role of inward rectifier K(+) channels in vascular smooth muscle cells / W. S. Park [et al.] // *Pflugers Arch.* – 2008. – Vol. 457, №. 1. – P. 137–147.

11. Waldman, S.A., Cyclic GMP synthesis and function / S.A.Waldman, F. Murad // *Pharmacol. Rev.* – 1987. - Vol. 39. – P. 163-196

12. Vasomotor control in mice overexpressing human endothelial nitric oxide synthase / van Deel E.D. [et al.] // *Am J Physiol Heart CircPhysiol.* – 2007. - Vol. 293. – P. H1144–H1153.

THE INFLUENCE OF DIBAZOL UPON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF CALCIUM-ACTIVATED POTASSIUM CHANNELS OF LARGE CONDUCTANCE (BKCa) OF SMOOTH MUSCLE CELLS OF ISOLATED AORTIC RING

Skrinaus S.S., Lazuko S.S.

Educational Establishment “Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University”,
Vitebsk, Belarus

The objective of the study was focused on the revealing of dibazol influence upon the functional activity of calcium-activated potassium channels of large conductance (BKCa) of smooth muscle cells of isolated aortic ring of rats.

Experiments have been carried out on preparations of isolated aortic rings of Wistar rats.

The studies have shown that dibazol increases endothelium-dependent relaxation of isolated aortic rings. BKCa channels do contribute significantly to the endothelium-dependent vasodilation of blood vessels which eliminated in blockade of nitric oxide synthesis. Dibazol has modulated effect on BKCa channels which is caused by the activity of endothelial nitric oxide.

Key words: potassium channels, nitric oxide, dibazol.

Адрес для корреспонденции: e-mail: lazuko71@mail.ru

Поступила 03.05.2014