

УДК: 611.133:612.127.2]:616-092.9

DOI: 10.29039/2224-6444-2025-15-4-41-47

РОЛЬ Na^+ , K^+ - АТФАЗЫ В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ СЕГМЕНТОВ СОННОЙ АРТЕРИИ КРЫСЫ ПРИ ГИПОКСИИ И РЕОКСИГЕНАЦИИ

Смаглий Л. В.^{1,2}, Гусакова В. С.¹, Степовая Е. А.¹, Акбашева О. Е.¹, Ковалев И. В.¹,Носарев А. В.¹, Ласукова Т. В.¹, Пшемьский М. А. Гусакова С. В.¹¹ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 634050, ул. Московский тракт 2, Томск, Россия²ФГБУН Северский биофизический научный центр ФМБА России, 636013, пер. Чекист, 7/2, Северск, Россия

Для корреспонденции: Гусакова Светлана Валерьевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биофизики и функциональной диагностики, ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет, e-mail: gusacova@yandex.ru

For correspondence: Svetlana V. Gusakova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, e-mail: gusacova@yandex.ru

Information about authors:

Smaglii L. V., <https://orcid.org/0000-0002-5263-027X>Gusakova V. S., <https://orcid.org/0000-0002-0635-6548>Stepovaya E. A., <https://orcid.org/0000-0001-9339-6304>Akbasheva O. E., <https://orcid.org/0000-0003-0680-8249>Kovalev I. V., <https://orcid.org/0000-0002-9269-0170>Nosarev A. V., <https://orcid.org/0000-0002-0119-9707>Lasukova T. V., <https://orcid.org/0000-0003-3274-6010>Pshemyskiy M. A., <https://orcid.org/0009-0001-4839-6070>Gusakova S. V., <https://orcid.org/0000-0001-5047-8668>

РЕЗЮМЕ

Сонная артерия регулирует скорость кровотока в зависимости от содержания кислорода в крови. Механизмы изменения механического напряжения сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) при гипоксии и реоксигенации в настоящее время малоизучены. Цель работы: исследовать вклад Na^+ , K^+ -АТФазы в сократительную активность СГМК сонной артерии крысы при гипоксии и реоксигенации. Материал и методы. Исследовали дезнотелизированные кольцевые сегменты сонной артерии крыс-самцов линии Wistar методом тензометрии. Сокращения гладкомышечных клеток вызывали гиперкалиевым раствором (30 мМ KCl) и α 1-адреномиметиком фенилэфрином (ФЭ, 1 мкМ). Гипоксические растворы получали их азацией азотом (содержание O_2 : $10,0 \pm 0,2$ об.%). Сократительную активность сегментов оценивали после 60-минутной инкубации в гипоксическом растворе. Реоксигенация достигалась сменой гипоксического раствора на раствор Кребса с нормальным содержанием кислорода и 15-минутной инкубацией. Na^+ , K^+ -АТФазу ингибировали убаином (100 мкМ). Результаты. Сократительная активность СГМК, вызванная 30 мМ KCl или ФЭ, снижается в условиях гипоксии и реоксигенации, причем при реоксигенации в большей степени. Убаин на фоне гипоксии и реоксигенации дополнительно снижает механическое напряжение сосудистых сегментов, предсокращенных ФЭ, но не влияет на сокращения, вызванные 30 мМ KCl. Обсуждение. Различия в действии гипоксии и реоксигенации на сокращения, вызванные 30 мМ KCl или ФЭ, вероятно, обусловлено их природой: активация α 1-адренорецепторов вовлекает метаболизм фосфоинозитидов и активацию протеинкиназы С, а 30 мМ KCl деполаризует мембрану и активирует потенциал-зависимый вход Ca^{2+} . Выводы. Гипоксия и реоксигенация подавляют сократительную активность ГМК сонной артерии, индуцированную 30 мМ KCl и ФЭ. При этом реоксигенация оказывает более выраженное влияние на сокращения, индуцированные гиперкалиевой деполаризацией мембраны. Ингибирование Na^+ , K^+ - АТФазы потенцирует ингибирующее влияние гипоксии и реоксигенации на сократительную активность ГМК сонной артерии, вызванную активацией α 1-адренорецепторов.

Ключевые слова: сонная артерия, гладкомышечные клетки, гипоксия, реоксигенация, Na^+ , K^+ -АТФаза.

ROLE OF Na^+ , K^+ - ATPASE IN THE REGULATION OF CONTRACTILE ACTIVITY OF THE RAT CAROTID ARTERY SMOOTH MUSCLE SEGMENTS DURING HYPOXIA AND REOXYGENATION

Smaglii L. V.^{1,2}, Gusakova V. S.¹, Stepovaya E. A.¹, Akbasheva O. E.¹, Kovalev I. V.¹, Nosarev A. V.¹, Lasukova T. V.¹, Pshemyskiy M. A.¹, Gusakova S. V.¹¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia

SUMMARY

The carotid artery regulates blood flow velocity depending on the oxygen content of the blood. The mechanisms underlying changes in the mechanical tension of vascular smooth muscle cells (VSMCs) during hypoxia and reoxygenation are currently poorly understood. Objective: To investigate the contribution of Na⁺,K⁺-ATPase to the contractile activity of rat carotid VSMCs during hypoxia and reoxygenation. Material and Methods. Deendothelialized carotid artery annular segments in male Wistar rats were examined using mechanography. Smooth muscle contractions were induced by a hyperpotassium solution (30 mM KCl) and the α 1-adrenergic agonist phenylephrine (PE, 1 μ M). Hypoxic solutions were prepared by aerating them with argon (O₂ content: 10.0 \pm 0.2 vol%). Contractile activity of the segments was assessed after a 60-minute incubation in a hypoxic solution. Reoxygenation was achieved by replacing the hypoxic solution with Krebs solution with normal oxygen content and incubating for 15 minutes. Results. Contractile activity of VSMCs induced by 30 mM KCl or PE decreased under hypoxia and reoxygenation conditions, with a greater decrease under reoxygenation. In hypoxia and reoxygenation conditions, ouabain additionally suppressed contractile activity VSMCs pre-contracted by PE, but had no effect on contractions induced by 30 mM KCl. Na⁺,K⁺-ATPase was inhibited by ouabain (100 μ M). Discussion. The difference in the effects of hypoxia and reoxygenation on contractions induced by 30 mM KCl or PE is likely due to their nature: activation of α 1-adrenergic receptors involves phosphoinositide metabolism and protein kinase C activation, while 30 mM KCl depolarizes the membrane and activates voltage-dependent Ca²⁺ entry. Conclusions. Hypoxia and reoxygenation suppress the contractile activity of carotid SMCs induced by highpotassium solution and phenylephrine. Reoxygenation has a more pronounced effect on contractions induced by highpotassium membrane depolarization. Inhibition of Na⁺,K⁺-ATPase potentiates the inhibitory effect of hypoxia and reoxygenation on carotid SMC contractility induced by α 1-adrenergic receptor activation.

Key words: carotid artery, smooth muscle cells, hypoxia, reoxygenation, Na⁺, K⁺-ATPase.

Артериальное давление и тонус кровеносных сосудов регулируются сокращением и расслаблением гладкомышечных клеток (ГМК). Сокращение ГМК инициируется входом в клетку Ca²⁺ вследствие деполяризации мембран сосудистых ГМК. Реполяризация клеток и восстановление потенциала покоя ГМК обусловлены выходом K⁺ и работой Na⁺, K⁺-АТФазы. Факторы, влияющие на трансмембранный перенос ионов в ГМК изменяют их сократительную функцию, а следовательно и тонус кровеносных сосудов. Работа Na⁺, K⁺-АТФазы зависит от концентрации АТФ, синтез которого требует наличия кислорода (O₂).

Дефицит O₂ (гипоксия) активирует механизмы адаптации [1; 2], которые могут оказывать разнонаправленное влияние на сосудистый тонус, вызывая вазодилатацию или вазоконстрикцию в зависимости от типа сосудистого русла [3-5]. Снижение внутриклеточной концентрации АТФ вследствие гипоксии сопровождается изменением ионной проницаемости мембран ГМК [3; 6; 7], а также работы кальций-фосфолипидного [8; 9], аденилатциклазного и гуанилатциклазного сигнальных каскадов [10-12]. В ряде работ были продемонстрированы транскриптомные изменения, которые, как предполагают, лежат в основе адаптации ГМК к условиям гипоксии [13; 14]. Последующая реоксигенация, согласно данным многочисленных исследований, инициирует сходные молекулярные каскады, усугубляемые дисбалансом в работе эффекторных систем гладких мышц [15-17]. Подобные изменения могут наблюдаться при ряде заболеваний, сопровождающихся гипоксией, сдавлениях тканей или травм, хирургических вмешательствах, и, как следствие приводить к нарушению кровотока. Понимание

механизмов, лежащих в основе дисрегуляции сосудистого тонуса при гипоксии и реоксигенации позволит разработать пути их коррекции и предотвратить развитие нежелательных реакций.

Цель работы: исследовать вклад Na⁺, K⁺-АТФазы в сократительную активность сегментов сонной артерии крысы в условиях гипоксии и реоксигенации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовались кольцевые сегменты сонной артерии крыс крыс-самцов линии Wistar весом 180-250 г. Содержание животных производилось в специализированном виварии с соблюдением всех установленных норм. Животных умерщвляли методом цервикальной дислокации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (заключение № 8556 от 21.01.2021).

Сонную артерию, выделенную из животного, помещали в раствор Кребса, содержащий (мМ): 120,4 NaCl, 5,9 KCl, 2,5 CaCl₂, 1,2 MgCl₂, 5,5 глюкозы, 15 NH₂C(CH₂OH)₃ [tris(hydroxymethyl)aminomethane] (pH 7,35-7,4), и нарезали на кольцевые сегменты толщиной 2-3 мм. Перед началом эксперимента производили деэндотелизацию сосудистых сегментов методом вращения деревянного шпателя в просвете сегмента в течение 1 мин. Успешность удаления эндотелия подтверждали отсутствием реакции расслабления на ацетилхолин (5 мкМ).

Далее сосудистые гладкомышечные сегменты (СГМС) помещали в рабочую камеру четырехканальной тензометрической установки Myobath II (WPI, Германия), заполненную раствором Креб-

са, растягивали нагрузкой 500 мг и термостатировали при 37°C в течение 40-50 мин. Сократительные ответы индуцировали заменой нормального раствора Кребса на гиперкалиевый, который получали эквимольным замещением 30 мМ NaCl на KCl. Для исследования сократительных ответов в ответ на активацию $\alpha 1$ -адренорецепторов использовали селективный $\alpha 1$ -адреномиметик фенилэфрин (ФЭ, 1 мкМ), который добавляли в рабочую камеру, заполненную нормальным раствором Кребса. Изменение механического напряжения (МН) СГМС регистрировали с помощью аппаратно-программного обеспечения LAB-TRAX-4/16.

Для исследования сократительной активности СГМС в условиях гипоксии исследуемый раствор аэрировали азотом (N₂, чистота 99,95%) непосредственно перед использованием. Содержание кислорода (O₂) в гипоксическом растворе контролировали портативным оксиметром HI 9146-04 (HANNA, Германия): оно не превышало $10,0 \pm 0,2$ об.%. Чтобы оценить влияние гипоксии на сократительную активность СГМС сонной артерии, сегменты предварительно инкубировали в гипоксическом растворе в течение 60 мин.

Получение условий реоксигенации достигали заменой гипоксического раствора на нормоксический раствор Кребса и инкубированием СГМС в нормоксическом растворе в течение 15 мин.

Для исследования вклада Na⁺, K⁺ - АТФазы в сократительную активность СГМС использовали её ингибитор убаин (100 мкМ). Все используемые в работе реактивы произведены Sigma Aldrich (США). Амплитуду сократительных ответов на действие изучаемых растворов и соединений рассчитывали в процентах от контрольного сокращения на гиперкалиевый раствор Кребса (30 мМ KCl) или фенилэфрин (1 мкМ), которые принимали за 100 %.

Статистический анализ данных проводили с помощью программного пакета программы Statistica 7.0 for Windows фирмы Statsoft. Характер распределения полученных данных определяли критерием нормальности Колмогорова-Смирнова (выборки не подчинялись нормальному закону распределения). Сравнение контрольных и опытных групп производили с помощью U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок и T-критерия Уилкоксона для зависимых выборок. Фактические данные представлены как медиана и межквартильный размах (M (Q1; Q3)). Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании действия гипоксии и реоксигенации на сократительную активность сонной

артерии, вызванную деполяризацией в гиперкалиевом растворе, показано снижение амплитуды сокращения СГМС до 94,88 (88,86; 100,7) % на фоне гипоксии, и до 38,14 (29,28; 32,61) % на фоне реоксигенации ($n=6$, $p < 0,05$). При этом величина сокращения в условиях реоксигенации была достоверно ниже, чем при гипоксии.

Ингибитор Na⁺, K⁺-АТФазы убаин (100 мкМ) в условия нормоксии снижал величину гиперкалиевого сокращения до 80,12 (79,65; 81,12) % ($n=6$, $p < 0,05$).

При исследовании влияния убаина на фоне гипоксии и реоксигенации на сократительную активность сонной артерии, было показано, что убаин (100 мкМ) на фоне гипоксии и реоксигенации достоверно снижает амплитуду гиперкалиевого сокращения до 71,24 (69,38; 86,36) % и до 88,48 (76,96; 92,33) %, соответственно, от контрольного гиперкалиевого сокращения ($n=6$, $p < 0,05$) (рис. 1).

$\alpha 1$ -адреномиметик ФЭ (1 мкМ) в нормоксигенированном растворе вызывал сокращение СГМС амплитудой 96,0 (93,33; 107,2) % от контрольного гиперкалиевого сокращения, что статистически значимо не отличается от величины гиперкалиевого сокращения ($n=6$, $p > 0,05$). Инкубация СГМС в гипоксигенированном, а затем в реоксигенированном растворе приводила к статистически значимому снижению амплитуды ФЭ-индуцированного сокращения до 70,15 (65,24; 77,41) % и 63,93 (57,06; 67,82) %, соответственно, от контрольного ФЭ-индуцированного сокращения ($p < 0,05$, $n=8$). При этом величина МН в условиях реоксигенации была достоверно ниже, чем при гипоксии (рис.2).

Предобработка СГМС убаином (100 мкМ) снижала величину ФЭ-индуцированного сокращения до 55,26 (53,26; 59,49)% ($n=6$, $p < 0,05$), а в условиях гипоксии и реоксигенации - до 64,63 (60,73; 65,09) % и 24,31 (23,64; 26,48) %, соответственно, от контрольного ФЭ-индуцированного сокращения ($n=8$, $p < 0,05$).

Сравнение данных, полученных при изучении влияния гипоксии и реоксигенации на сокращения, вызванные 30 мМ KCl и ФЭ (1 мкМ), показало, что ФЭ-индуцированное сокращение более чувствительно к действию гипоксии, чем гиперкалиевое, однако реоксигенация вызывает меньшее снижение величины МН по сравнению с гиперкалиевым сокращением. Гипоксия не оказывала статистически значимого влияния на действие убаина в случае гиперкалиевого сокращения, но снижала его ингибирующее действие при ФЭ-индуцированном сокращении. При этом амплитуды гиперкалиевого и ФЭ-индуцированного сокращения при действии убаина в условиях гипоксии не отличались ста-

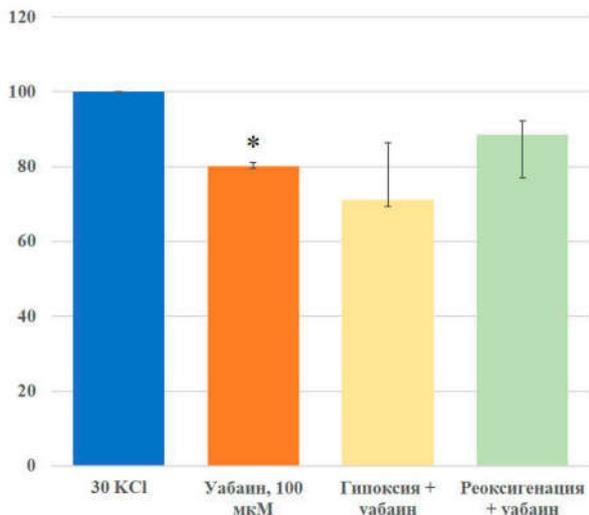


Рис.1. Влияние гипоксии и реоксигенации на действие убаина (100 мкМ) при гиперкалиевом сокращении. * - достоверные отличия в сравнении с контрольным гиперкалиевым сокращением, # - достоверные отличия в сравнении с гиперкалиевым сокращением в присутствии убаина.

Fig.1. Study of hypoxia and reoxygenation on the effect of ouabain (100 μM) during hyperkalemia. * - Significant differences in indicators with the control hyperkalemia, # - Significant differences in indicators with the hyperkalemia within ouabain.

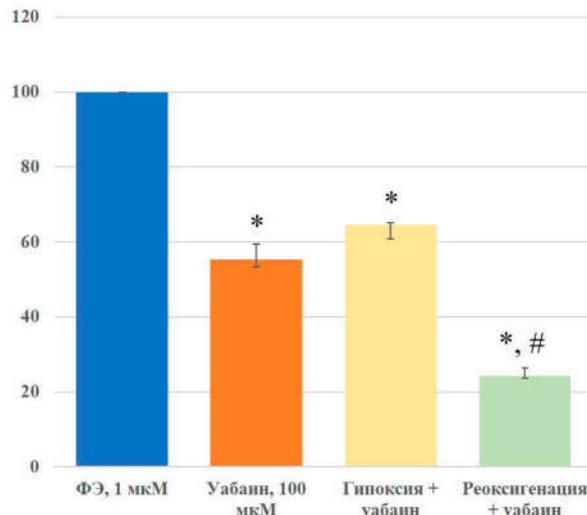


Рис.2. Влияние гипоксии и реоксигенации на действие убаина (100 мкМ) при гиперкалиевом сокращении. * - достоверные отличия в сравнении с контрольным гиперкалиевым сокращением, # - достоверные отличия в сравнении с гиперкалиевым сокращением в присутствии убаина.

Fig. 2. The effect of hypoxia and reoxygenation on the action of ouabain (100 μM) during hyperpotassium contraction. * - significant differences compared to the control hyperpotassium contraction, # - significant differences compared to the hyperpotassium contraction in the presence of ouabain.

Таблица 1. Сравнение действия убаина (100 мкМ) на гиперкалиевое (30 мМ КСl) и фенилэфрин-индуцированное (ФЭ, 1 мкМ) сокращение в условиях гипоксии и реоксигенации.

Table 1. Comparison of the effect of ouabain (100 μM) on hyperpotassium (30 mM KCl) and phenylephrine-induced (PE, 1 μM) contraction under hypoxic and reoxygenated conditions.

Тестируемый раствор				
Убаин	Гипоксия	Реоксигенация	Гипоксия + убаин	Реоксигенация + убаин
30 мМ КСl				
80,12 (79,65; 81,12)	94,88 (88,86; 100,7)	38,14 (29,28; 32,61)	71,24 (69,38; 86,36)	88,48 (76,96; 92,33)
ФЭ, 1 мкМ				
55,26* (53,26; 59,49)	70,15* (65,24; 77,41)	63,93* (57,06; 67,82)	64,63 (60,73; 65,09)	24,31 (23,64; 26,48)*

Примечание: * - статистически значимые различия (p < 0,05).

статистически значимо друг от друга. Реоксигенация также не оказывала статистически значимого влияния на действие убаина при гиперкалиевом сокращении, но достоверно усиливала его при ФЭ-индуцированном сокращении, при этом амплитуда ФЭ-индуцированного сокращения в условиях реоксигенации и при действии убаина была достоверно ниже по сравнению с амплитудой гиперкалиевого сокращения в этих же условиях (таблица 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение сократительной функции сосудистых ГМК рассматривается как ключевой механизм их адаптации к изменению напряжения кислорода в крови. Сонная артерия транспортирует кровь к головному мозгу и, чтобы обеспечить оптимальное снабжение нервных тканей кислородом, скорость кровотока в сонной артерии (внутренней сонной артерии в частности) регулируется в зависимости от парциального

давления O_2 (pO_2) в крови. Тонус гладких мышц сонной артерии в зависимости от pO_2 регулируется гломусными клетками каротидного синуса, но также, как показали результаты проведенных экспериментов, существуют локальные механизмы регуляции сосудистого тонуса при гипоксии. Так, гипоксия индуцирует выраженную релаксацию ГМК сонной артерии, предсокращенных α_1 -адреномиметиком фенилэфрином, но практически не влияет на гиперкалиевую контрактуру, инициируемую непосредственной деполяризацией мембран ГМК и входом Ca^{2+} через потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы. Это различие, вероятно, обусловлено природой индуцируемых сокращений: активация α_1 -адренорецепторов вовлекает не только рецептор-управляемый вход в клетки Ca^{2+} , но и внутриклеточные сигнальные пути, включая метаболизм фосфоинозитидов и активацию протеинкиназы C [1].

Реоxygenация в ещё большей степени подавляла ФЭ-индуцированные сокращения. Вероятный механизм может заключаться в подавлении O_2 -чувствительных сигнальных каскадов, участвующих в обмене Ca^{2+} , необходимого для сокращения ГМК [8; 18]. Согласно другим данным, снижение МН в условиях гипоксии и реоxygenации может быть следствием пассивного транспорта ионов калия [19; 20]. Так, снижение внутриклеточной концентрации АТФ, которое наблюдается в том числе и при гипоксии, способствует активации АТФ-чувствительных калиевых каналов, что приводит к снижению возбудимости ГМК вследствие гиперполяризации [21].

Отдельно выявлено участие Na^+ , K^+ -АТФазы в механизме действия ФЭ на сократимость сонной артерии. Инкубация с блокатором этого фермента, убаином, приводила к достоверному снижению амплитуды сократительного ответа. Вероятно, убаин, ингибируя Na^+ , K^+ -АТФазу и тем самым нарушая восстановление мембранного потенциала, способствует инактивации потенциал-управляемого входа Na^+ вследствие снижения градиента для Na^+ и инактивации потенциал-управляемых Na^+ -каналов. Следствием этого является снижение потенциал-зависимого входа Ca^{2+} и снижение величины сокращения, генерируемого ГМК [8; 18].

Таким образом, исследование молекулярных механизмов, регулирующих тонус ГМК сонной артерии под влиянием различных веществ в условиях гипоксии, представляет значительный интерес. Полученные результаты вносят вклад в понимание патофизиологии церебрального кровообращения и могут послужить основой для разработки новых стратегий фармакологической коррекции соответствующих патологических состояний

ВЫВОДЫ

1. Гипоксия и реоxygenация подавляют сократительную активность ГМК сонной артерии, индуцированную гиперкалиевым раствором и фенилэфрином. При этом реоxygenация оказывает более выраженное влияние на сокращения, индуцированные гиперкалиевой деполяризацией мембраны.

2. Ингибирование Na^+ , K^+ -АТФазы потенцирует ингибирующее влияние гипоксии и реоxygenации на сократительную активность ГМК сонной артерии, вызванную активацией α_1 -адренорецепторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянова Л. Д., Кирова Ю. И., Сукоян Г. В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции. Биологические мембраны. 2012;29(4):238-252.
2. Semenza G. L. Regulation of Oxygen Homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Physiology*. 2009;24(2):97-106. doi:10.1152/physiol.00045.2008.
3. Yamamura A., Yamamura H., Zeifman A., Yuan J. X. Activity of Ca^{2+} -activated Cl^- -channels contributes to regulating receptor- and store-operated Ca entry in human pulmonary artery smooth muscle cells. *Pulm. Circ.* 2011;1(2):269-279. doi:10.4103/2045-8932.83447.
4. Dulak J., Deshane J., Jozkowicz A., Agarwal A. Heme Oxygenase-1 and Carbon Monoxide in Vascular Pathobiology. *Focus on Angiogenesis. Circulation*. 2008;117(2):231-241.
5. Luke T., Maylor J., Udem C., Sylvester J. T., Shimoda L. A. Kinase-dependent activation of voltage-gated Ca^{2+} channels by ET-1 in pulmonary arterial myocytes during chronic hypoxia. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2012;302:L1128-L1139. doi:10.1152/ajplung.00396.2011.
6. Flagg T. P., Enkvetchakul D., Koster J. C., Nichols C. G. Muscle KATP channels: recent insights to energy sensing and myoprotection. *Physiol. Rev.* 2010;90(3):799-829. doi:10.1152/physrev.00027.2009.
7. Prabhakar N. R. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. *J. Physiol.* 2013;591(9):2245-2257. doi:10.1113/jphysiol.2012.247759.
8. Calderón-Sánchez E., Fernández-Tenorio M., Ordóñez A., López-Barneo J., Ureña J. Hypoxia inhibits vasoconstriction induced by metabotropic

- Ca²⁺ channel-induced Ca²⁺ release in mammalian coronary arteries. *Cardiovasc. Res.* 2009;82(1):115-124. doi:10.1093/cvr/cvp006.
9. Lai N., Lu W., Wang J. Ca²⁺ and ion channels in hypoxia-mediated pulmonary hypertension. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(2):1081-1092.
10. Ng L. C., Wilson S. M., McAllister C. E., Hume J. R. Role of InsP₃ and ryanodine receptors in the activation of capacitative Ca²⁺ entry by store depletion or hypoxia in canine pulmonary arterial smooth muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* 2007;152(1):101-111.
11. Knock G. A., Ward J. P. Redox regulation of protein kinases as a modulator of vascular function. *Antioxid. Redox Signal.* 2011;15(6):153-1547. doi:10.1089/ars.2010.3614.
12. Ward J. P., Knock G. A., Snetkov V. A., Aaronson P. I. Protein kinases in vascular smooth muscle tone – role in the pulmonary vasculature and hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Pharmacol. Ther.* 2004;104(3):207-231.
13. Koltsova S. V., Tremblay J., Hamet P., Orlov S. N. Transcriptomic changes in Ca²⁺-depleted cells: Role of elevated intracellular [Na⁺]/[K⁺] ratio. *Cell Calcium.* 2015;58(3):317-224. doi:10.1016/j.ceca.2015.06.009.
14. Koltsova S. V., Trushina Y., Haloui M., Akimova O. A., Tremblay J., Hamet P., Orlov S. N. Ubiquitous [Na⁺]_i/[K⁺]_i-sensitive transcriptome in mammalian cells: evidence for Ca²⁺-independent excitation-transcription coupling (Electronic resource). *PLoS One.* 2012;7(5). doi:10.1371/journal.pone.0038032.
15. Close L. A., Bowman P. S., Paul R. J. Reoxygenation-induced relaxation of coronary arteries. A novel endothelium-dependent mechanism. *Circ. Res.* 1994;74(5):870-881. doi:10.1161/01.RES.74.5.870.
16. Girn H. R., Ahilathirunayagam S., Mavor Al., Homer-Vanniasinkam S. Reperfusion syndrome: cellular mechanisms of microvascular dysfunction and potential therapeutic strategies. *Vasc. Endovascular. Surg.* 2007;41(4):277-293.
17. Sims N. R., Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010;1802:80-91. doi:10.1016/j.bbadis.2009.09.003.
18. Shimizu Sh., Bowman P. S., Thorne III G., Paul R. J. Effects of hypoxia on isometric force, intracellular Ca²⁺, pH, and energetics in porcine coronary artery. *Circ. Res.* 2000;86:862-870. doi:10.1161/01.RES.86.8.862.
19. Shimoda L. A., Polak J. Hypoxia and ion channel function. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2011;300(5):C951-C967. doi:10.1152/ajpcell.00512.2010.
20. Tano J. Y., Gollasch M. Hypoxia and ischemia-reperfusion: a BiK contribution? *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2014;307(6):H811-H817. doi:10.1152/ajpheart.00319.2014.
21. Li Y., Aziz Q., Tinker A. The Pharmacology of ATP-Sensitive K⁺ Channels (KATP). *Handb Exp Pharmacol.* 2021;267:357-378. doi:10.1007/164_2021_466.

REFERENCES

1. Lukyanova L. D., Kirova Yu. I., Sukoyan G. V. Signaling Mechanisms of Adaptation to Hypoxia and Its Role in Systemic Regulation. *Biological membranes.* 2012; 29(4):238-252.
2. Semenza Gr. L. Regulation of Oxygen Homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Physiology.* 2009;24(2):97-106. doi:10.1152/physiol.00045.2008.
3. Yamamura A., Yamamura H., Zeifman A., Yuan J. X. Activity of Ca²⁺-activated Cl⁻-channels contributes to regulating receptor- and store-operated Ca entry in human pulmonary artery smooth muscle cells. *Pulm. Circ.* 2011;1(2):269-279. doi:10.4103/2045-8932.83447.
4. Dulak J., Deshane J., Jozkowicz A., Agarwal A. Heme Oxygenase-1 and Carbon Monoxide in Vascular Pathobiology. Focus on Angiogenesis. *Circulation.* 2008;117(2):231-241.
5. Luke T., Maylor J., Udem Cl., Sylvester J. T., Shimoda L. A. Kinase-dependent activation of voltage-gated Ca²⁺ channels by ET-1 in pulmonary arterial myocytes during chronic hypoxia. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2012;302:L1128-L1139. doi:10.1152/ajplung.00396.2011.
6. Flagg T. P., Enkvetchakul D., Koster J. C., Nichols C. G. Muscle KATP channels: recent insights to energy sensing and myoprotection. *Physiol. Rev.* 2010;90(3):799-829. doi:10.1152/physrev.00027.2009.
7. Prabhakar N. R. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. *J. Physiol.* 2013;591(9):2245-2257. doi:10.1113/jphysiol.2012.247759.
8. Calderón-Sánchez E., Fernández-Tenorio M., Ordóñez A., López-Barneo J., Ureña J. Hypoxia inhibits vasoconstriction induced by metabotropic Ca²⁺ channel-induced Ca²⁺ release in mammalian coronary arteries. *Cardiovasc. Res.* 2009;82(1):115-124. doi:10.1093/cvr/cvp006.
9. Lai N., Lu W., Wang J. Ca²⁺ and ion channels in hypoxia-mediated pulmonary hypertension. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(2):1081-1092.
10. Ng L. C., Wilson S. M., McAllister C. E., Hume J. R. Role of InsP₃ and ryanodine receptors in the activation of capacitative Ca²⁺ entry by store depletion or hypoxia in canine pulmonary

arterial smooth muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* 2007;152(1):101-111.

11. Knock G. A., Ward J. P. Redox regulation of protein kinases as a modulator of vascular function. *Antioxid. Redox Signal.* 2011;15(6):153-1547. doi:10.1089/ars.2010.3614.

12. Ward J. P., Knock G. A., Snetkov V. A., Aaronson P. I. Protein kinases in vascular smooth muscle tone – role in the pulmonary vasculature and hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Pharmacol. Ther.* 2004;104(3):207-231.

13. Koltsova S. V., Tremblay J., Hamet P., Orlov S. N. Transcriptomic changes in Ca²⁺-depleted cells: Role of elevated intracellular [Na⁺]/[K⁺] ratio. *Cell Calcium.* 2015;58(3):317-224. doi:10.1016/j.ceca.2015.06.009.

14. Koltsova S. V., Trushina Y., Haloui M., Akimova O. A., Tremblay J., Hamet P., Orlov S. N. Ubiquitous [Na⁺]_i/[K⁺]_i-sensitive transcriptome in mammalian cells: evidence for Ca²⁺_i-independent excitation-transcription coupling (Electronic resource). *PLoS One.* 2012;7(5). doi:10.1371/journal.pone.0038032.

15. Close L. A., Bowman P. S., Paul R. J. Reoxygenation-induced relaxation of coronary arteries. A novel endothelium-dependent mechanism.

Circ. Res. 1994;74(5):870-881. doi:10.1161/01.RES.74.5.870.

16. Girn H. R., Ahilathirunayagam S., Mavor Al., Homer-Vanniasinkam S. Reperfusion syndrome: cellular mechanisms of microvascular dysfunction and potential therapeutic strategies. *Vasc. Endovascular. Surg.* 2007;41(4):277-293.

17. Sims N. R., Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010;1802:80-91. doi:10.1016/j.bbadis.2009.09.003.

18. Shimizu Sh., Bowman P. S., Thorne III G., Paul R. J. Effects of hypoxia on isometric force, intracellular Ca²⁺, pH, and energetics in porcine coronary artery. *Circ. Res.* 2000;86:862-870. doi:10.1161/01.RES.86.8.862.

19. Shimoda L.A., Polak J. Hypoxia and ion channel function. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2011;300(5):C951-C967. doi:10.1152/ajpcell.00512.2010.

20. Tano J. Y., Gollasch M. Hypoxia and ischemia-reperfusion: a BiK contribution? *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2014;307(6):H811-H817. doi:10.1152/ajpheart.00319.2014.

21. Li Y., Aziz Q., Tinker A. The Pharmacology of ATP-Sensitive K⁺ Channels (KATP). *Handb Exp Pharmacol.* 2021;267:357-378. doi:10.1007/164_2021_466.