

О.І. Бондаренко, В.Ф. Сагач

Роль Na^+ - K^+ - АТФази в електрогенезі ендотеліальних клітин аорти

Исследована роль Na^+ , K^+ -АТФази в регуляції мембранного потенціала ендотеліальних кліток ізольованої аорти крысы в условиях покоя и при стимуляції ацетилхолином. Ингибирование Na^+ , K^+ -АТФази оубаином, а также бескальевым раствором вызывало деполаризацию клеток эндотелия амплитудой 11 мВ. Реактивация Na^+ , K^+ -АТФази путем добавления калия в бескальевый раствор вызывала гиперполяризацию, которая была чувствительна к микромолярным дозам оубаина. Ингибирование Na^+ , K^+ -АТФази оубаином (500 мкмоль/л), а также бескальевым раствором уменьшало длительность пролонгированной гиперполяризации в ответ на действие ацетилхолина, в то время как оубаин в концентрации 500 нмоль/л не оказывал эффект на пролонгированный характер гиперполяризации, а также на мембранный потенциал ендотеліальних кліток. Результаты работы свидетельствуют, что пролонгированная гиперполяризация клеток эндотелия аорти крысы в ответ на действие ацетилхолина частично опосредуется Na^+ , K^+ -АТФазой.

ВСТУП

Зміни мембранного потенціалу, як відомо, відіграють важливу роль у регуляції функцій ендотеліальних клітин. Це пов'язано з тим, що в ендотеліальних клітинах відсутні потенціалзалежні кальцієві канали, і надходження до них кальцію значною мірою контролюється електрохімічним градієнтом. Так, показано, що під час гіперполяризації суттєво підвищується концентрація внутрішньоклітинного кальцію в ендотелії, що призводить до стимуляції кальційзалежних процесів [13]. Тому дослідження механізмів регуляції мембранного потенціалу в умовах спокою та під час стимуляції ендотеліальних клітин агоністами мають величезне значення в розумінні регуляції функцій ендотеліальних клітин та у пошуку можливих шляхів корекції ендотеліальної дисфункції. Нещодавно нами було продемонстровано, що інгібітори Na^+ - Ca^{2+} -обмінника, а також селективне пригнічення реверсивного Na^+ - Ca^{2+} -обмінника ефективно пригнічують пролонговану гіперполя-

ризацію ендотеліальних клітин ізольованої аорти щурів у відповідь на дію ацетилхоліну [2]. Це може вказувати на активацію регуляторних механізмів, спрямованих на транспорт натрію з клітини в цих умовах внаслідок підвищення його внутрішньоклітинної концентрації. Оскільки до таких транспортерів, окрім реверсивного Na^+ - Ca^{2+} -обмінника, може належати натрієва помпа, в цій роботі досліджено вплив пригнічення її активності на мембранный потенціал ендотеліальних клітин в умовах спокою, а також під час стимуляції ацетилхоліном.

МЕТОДИКА

Дослідження були проведені на смужках аорти щурів віком 3–5 міс. Грудну частину аорти ізольовали, нарізали на сегменти довжиною 3–4 мм і зберігали у модифікованому розчині Кребса наступного складу (ммоль/л): NaCl – 118,3, NaHCO_3 – 25, KCl – 4,7, NaH_2PO_4 – 1,2, CaCl_2 – 2,5, глюкоза – 10. Розчин аерували сумішшю 95 %

© О.І. Бондаренко, В.Ф. Сагач

O_2 і 5 % CO_2 . Для приготування безкалієвого розчину KCl еквімолярно замінювали на NaCl. Перед експериментом сегмент аорти розрізали вздовж і закріплювали в камері об'ємом близько 100 мкл, яку перфузували розчином Кребса зі швидкістю 0,5 мл/хв.

Мембранний потенціал інтактних ендотеліальних клітин реєстрували методом перфорованого patch-clamp в режимі фіксації струму. Піпетки заповнювали таким розчином (ммоль/л): KCl – 140, NaCl – 10, NERES – 10. До розчину додавали ністатин (200 мкг/мл). Експерименти проводили при 23–25° С. Ацетилхолін додавали до суперфузату у концентрації 2 мкмоль/л.

РЕЗУЛЬТАТИ

Мембранний потенціал спокою ендотеліальних клітин аорти шурів становив $-42,9 \text{ мВ} \pm 0,9 \text{ мВ}$ ($n=50$). Суперфузія розчином, що містив ацетилхолін, призводила до пролонгованої гіперполяризації ендотеліальних клітин, детальний перебіг якої буде розглянуто нижче (рис.1). Пригнічення Na^+ , K^+ -АТФази за допомогою суперфузії судинної смужки безкалієвим розчином спричинювало деполяризацію ендотелію з амплітудою $11,7 \text{ мВ} \pm 0,6 \text{ мВ}$ ($n=50$). Подальша суперфузія розчином Кребса, що містив 4,7 ммоль/л KCl, швидко гіперполяризувала ендотеліальні клітини до $-52,4 \text{ мВ} \pm 1,8 \text{ мВ}$ ($n=14$). Після цього мембранний потенціал,

поступово зменшуючись, наближався до рівня потенціалу спокою. На 5-й і 10-й хвилині після піку калійіндукованої гіперполяризації мембранний потенціал становив $-49,3 \pm 1,8$ ($n=14$) та $-46,4 \text{ мВ} \pm 1,9 \text{ мВ}$ ($n=14$) відповідно (див. рис. 1).

У безкалієвому розчині максимальна амплітуда гіперполяризації у відповідь на ацетилхолін була достовірно вищою ($33,1 \text{ мВ} \pm 2,8 \text{ мВ}$, $n=16$, $P<0,05$) за ту, яка спостерігалася у контрольному розчині ($21,1 \text{ мВ} \pm 1,8 \text{ мВ}$, $n=14$; рис. 2), але максимальні значення мембранного потенціалу під час гіперполяризації у безкалієвому ($-65,7 \text{ мВ} \pm 2,4 \text{ мВ}$, $n=17$) і контрольному розчині ($-63,5 \text{ мВ} \pm 1,7 \text{ мВ}$, $n=14$) достовірно ($P>0,1$) не відрізнялися. На 5-й хвилині амплітуда гіперполяризації у безкалієвому розчині становила $15,8 \text{ мВ} \pm 3,1 \text{ мВ}$ ($n=16$) і достовірно не відрізнялася від аналогічних значень отриманих у контрольному розчині ($16,4 \text{ мВ} \pm 2,0 \text{ мВ}$, $n=14$, $P>0,1$) (див. рис. 2). Проте на 7-й хвилині гіперполяризації у безкалієвому розчині її амплітуда суттєво зменшувалася ($5,9 \text{ мВ} \pm 2,3 \text{ мВ}$, $n=12$) у порівнянні з контролем ($14,1 \text{ мВ} \pm 3,4 \text{ мВ}$, $n=7$, $P<0,05$). Ця різниця була більш вираженою на 10-й хвилині гіперполяризації, коли у безкалієвому розчині вона практично припинялася і значення мембранного потенціалу ($-28,5 \text{ мВ} \pm 2,4 \text{ мВ}$, $n=4$) відповідали тим, що спостерігалися до додавання ацетилхоліну ($-31,3 \text{ мВ} \pm 2,5 \text{ мВ}$, $n=4$), в той час

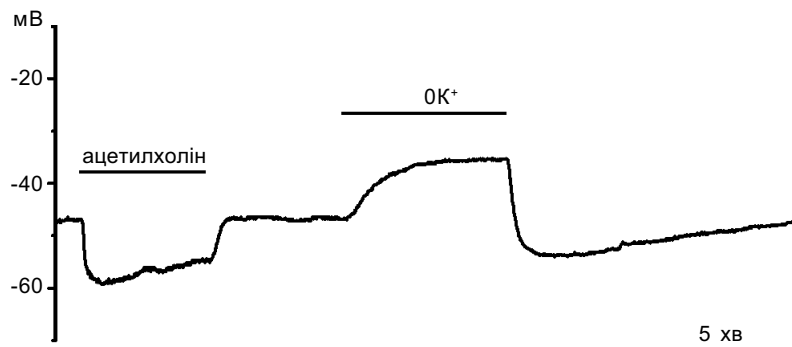


Рис. 1. Ацетилхолініндукована гіперполяризація ендотеліальних клітин та гіперполяризація, що викликана додаванням зовнішньоклітинного калію у безкалієвий розчин

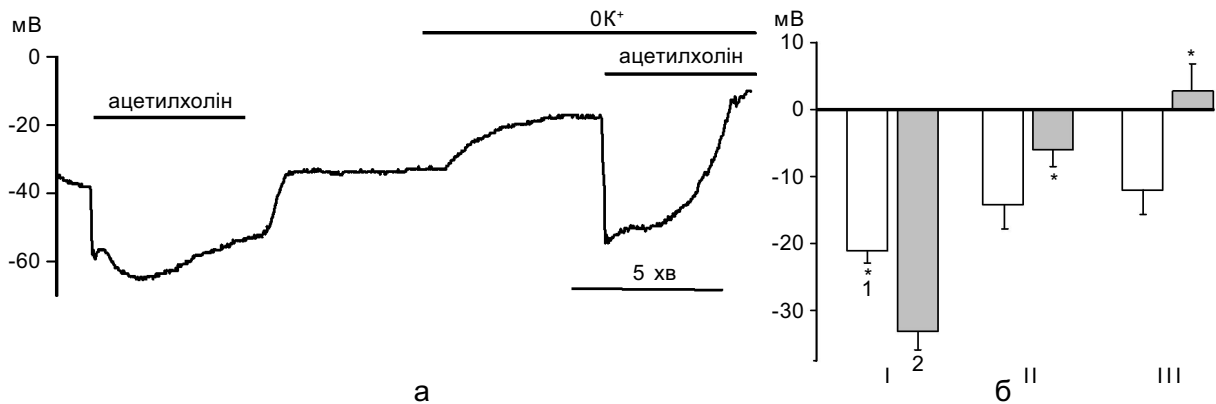


Рис. 2. Вплив вилучання зовнішньоклітинного калію на ацетилхолініндуковану гіперполяризацію ендотеліальних клітин: а – оригінальний запис ацетилхолініндукованої гіперполяризації в контрольних умовах та після вилучання зовнішньоклітинного калію, б – статистична репрезентація впливу вилучання зовнішньоклітинного калію на зміни амплітуди гіперполяризації у відповідь на дію ацетилхоліну: I – початкова гіперполяризація, II – пролонгована гіперполяризація на 7-й хвилині, III – пролонгована гіперполяризація на 10-й хвилині; 1 – у контрольному розчині Кребса, 2 – у безкалієвому розчині

як у контрольному розчині амплітуда гіперполяризації на цей час становила $12,0 \text{ мВ} \pm 3,7 \text{ мВ}$ ($n=4$). Тобто пригнічення Na^+ , K^+ -АТФази за допомогою суперфузії препарату безкалієвим розчином скорочувало тривалість ендотеліальної гіперполяризації у відповідь на дію ацетилхоліну.

Наступним етапом роботи було дослідження впливу селективного інгібітора Na^+ , K^+ -АТФази оуабайну на ацетилхолініндуковану гіперполяризацію ендотеліальних клітин. Ми застосовували оуабайн у мікромолярній і наномолярній концентрації з метою виявлення ролі $\alpha 1$ - та $\alpha 2$ -субодиниць Na^+ , K^+ -АТФази у модуляції мембранного потенціалу нестимульованого та стимульованого ацетилхоліном ендотелію аорти шурів.

Суперфузія судинної смужки розчином, що містив 500 мкмоль/л оуабайну, концентрації, достатньої для пригнічення як оуабайнрезистивної $\alpha 1$ -, так і оуабайнчутливих $\alpha 2$ - та $\alpha 3$ -субодиниць Na^+ , K^+ -АТФази, викликала деполяризацію ендотеліальних клітин з амплітудою $11,4 \text{ мВ} \pm 0,9 \text{ мВ}$ ($n=24$). Амплітуди деполяризацій у відповідь на оуабайн (500 мкмоль/л) і безкалієвий розчин достовірно не відрізнялися ($P>0,01$). У відсутності зовнішньоклітинного K^+ оуабайн не викликав змін мембранного

потенціалу ($n=3$; рис. 3), а при додаванні K^+ у безкалієвий розчин оуабайн пригнічував гіперполяризацію до $2,8 \text{ мВ} \pm 0,9 \text{ мВ}$ ($n=3$). Відмивання оуабайну градуально збільшувало значення мембранного потенціалу до рівня потенціалу спокою. Ці експерименти свідчать про те, що оуабайн у концентрації 500 мкмоль/л ефективно пригнічує активність Na^+ , K^+ -АТФази ендотеліальних клітин аорти шурів.

При наявності 500 мкмоль/л оуабайну максимальна амплітуда гіперполяризації у відповідь на дію ацетилхоліну не змінювалася ($18,4 \text{ мВ} \pm 1,3 \text{ мВ}$ – контроль, $n=16$; $18,1 \text{ мВ} \pm 1,6 \text{ мВ}$ – після додавання оуабайну, $n=16$). Проте амплітуда гіперполяризації на 5-й та 10-й хвилинах зменшувалася від $16,9 \pm 1,4$ до $9,3 \text{ мВ} \pm 2,0 \text{ мВ}$ ($n=15$, $P<0,05$) та від $10,9 \pm 1,9$ до $5,5 \text{ мВ} \pm 1,4 \text{ мВ}$ ($n=9$, $P<0,05$) відповідно. Тобто оуабайн у концентрації 500 мкмоль/л пригнічував пролонговану фазу ацетилхолініндукованої гіперполяризації (рис. 4).

Оуабайн у наномолярній концентрації, як відомо [1, 11], селективно пригнічує активність $\alpha 2$ та $\alpha 3$ ізоформ Na^+ , K^+ -АТФази. Декілька повідомлень свідчать про те, що в ендотелії відсутня ізоформа $\alpha 3$ Na^+ , K^+ -АТФази [7, 18]. Для виявлення ролі $\alpha 1$ - та

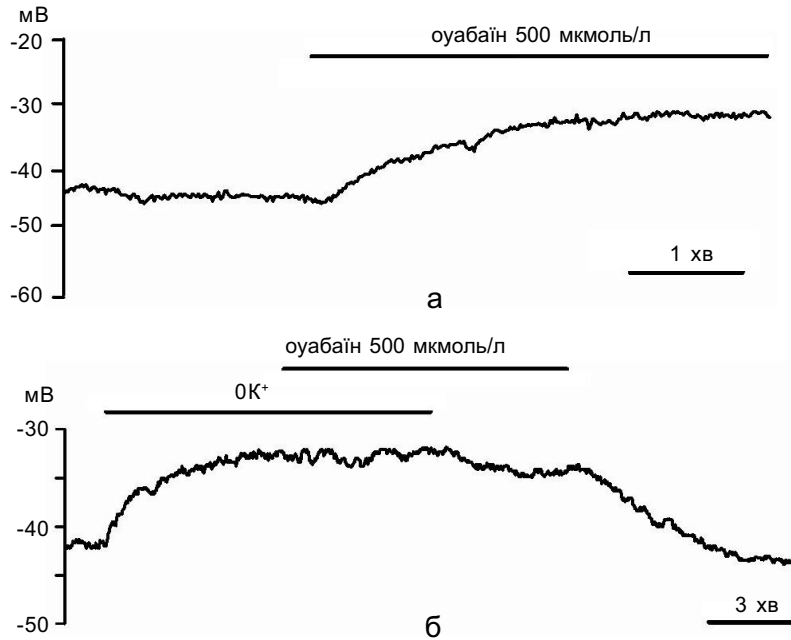


Рис. 3. Вплив 500 мкмоль/л оубаїну на мембранний потенціал ендотелію: а – в контрольних умовах, б – після вилучення зовнішньоклітинного калію. Оубаїн пригнічує гіперполяризацію, яка викликана додаванням калію у безкалієвий розчин (контроль – див. рис.1)

$\alpha 2$ -субодиниць у регуляції мембранного потенціалу ендотеліальних клітин, ми досліджували вплив оубаїну у концентрації 500 нмоль/л на мембранний потенціал, а також на калій- та ацетилхолініндуковану гіперполяризацію ендотеліальних клітин. Суперфузія судинної смужки розчином, що містив оубаїн у цій концентрації не зміню-

вала мембранний потенціал ендотеліальних клітин, а також не впливала на гіперполяризацію, викликану додаванням K^+ у безкалієвий розчин (n=3; рис. 5,а). Більше того, оубаїн у концентрації 500 нмоль/л не змінював гіперполяризацію ендотеліальних клітин у відповідь на дію ацетилхоліну (див. рис. 5,б). Так, при наявності оубаїну



Рис. 4. Вплив 500 мкмоль/л оубаїну на ацетилхолініндуковану гіперполяризацію ендотеліальних клітин: а – оригінальний запис ацетилхолініндукованої гіперполяризації в контрольних умовах та при наявності оубаїну, б – статистична репрезентація впливу оубаїну на зміни амплітуди гіперполяризації у відповідь на дію ацетилхоліну: I – початкова гіперполяризація, II – пролонгована гіперполяризація на 5-й хвилині, 1 – у контрольному розчині Кребса, 2 – при наявності 500 мкмоль/л оубаїну

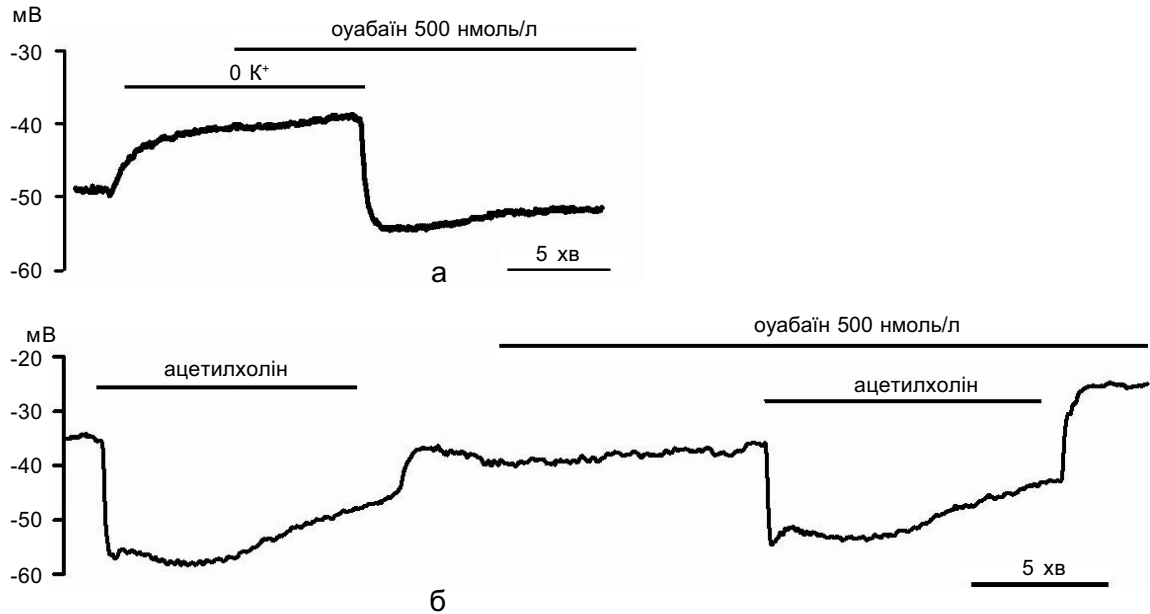


Рис. 5. Вплив 500 нмоль/л оубаїну на гіперполяризацію ендотеліальних клітин, яка викликана додаванням калію у безкалієвий розчин (а) та на ацетилхолініндуковану гіперполяризацію ендотеліальних клітин (б)

максимальна амплітуда гіперполяризації у відповідь на ацетилхолін становила $20,7 \text{ мВ} \pm 3,0 \text{ мВ}$ ($n=6$), у той час як у контрольному розчині цей показник був $18,3 \text{ мВ} \pm 2,1 \text{ мВ}$ ($n=6$, $P>0,1$). Амлітуда гіперполяризації на 5-й хвилині при наявності оубаїну становила $17,9 \text{ мВ} \pm 3,3 \text{ мВ}$ ($n=6$), у контролі – $15,9 \text{ мВ} \pm 1,9 \text{ мВ}$ ($n=6$, $P>0,1$).

ОБГОВОРЕННЯ

Na^+ , K^+ -АТФаза, як відомо, відіграє важливу роль у регуляції судинного тонуусу, і ціла низка серцево-судинних захворювань супроводжується змінами її активності [12]. Повідомлялося, що пригнічення Na^+ , K^+ -АТФази призводить до зменшення ендотеліальної залежного розслаблення на дію ацетилхоліну [9, 10, 15], але механізми, що опосередковують ці спостереження, остаточно нез'ясовані. Так, пригнічення ендотеліальної гіперполяризації гладеньком'язових клітин оубаїном у деяких ділянках судинного русла [3, 6, 14] пояснювалося його дією на гладеньком'язові клітини. Під час дії ендотеліальної вазодилататорів

оксид азоту, що вивільнюється з ендотелію, стимулює Na^+ , K^+ -АТФазу гладеньком'язових клітин [8, 15] підсилюючи їх гіперполяризацію та релаксацію. Іншими авторами було припущено, що іони калію, які вивільнюються з ендотеліальних клітин під час їх гіперполяризації, стимулюють Na^+ , K^+ -АТФазу гладеньком'язових клітин, котрі розташовані під шаром ендотеліальних клітин [5], і такий механізм забезпечує феномен ендотеліальної гіперполяризації, нечутливої до блокаторів NO-синтази (феномен EDHF).

У цій роботі досліджено роль Na^+ , K^+ -АТФази в регуляції мембранного потенціалу інтактного ендотелію аорти щурів за умов спокою та при стимуляції ацетилхоліном. Показано, що пригнічення Na^+ , K^+ -АТФази як за допомогою вилучання зовнішньоклітинного калію, так і за допомогою 500 мкмоль/л оубаїну призводило до деполіризації ендотелію з амплітудою приблизно 11 мВ. Реактивація Na^+ , K^+ -АТФази при додаванні зовнішньоклітинного калію у безкалієвий розчин призводила до гіперполяризації ендотелію з амплітудою при-

лизно 18 мВ, що вказує на достатньо високу базальну активність Na^+ , K^+ -АТФази в клітинах ендотелію. Пригнічення за допомогою 500 мкмоль/л оуабаїну калійіндукованої гіперполяризації вказує на те, що оуабаїн у цій концентрації ефективно блокує активність Na^+ , K^+ -АТФази ендотеліальних клітин аорти шурів. Оскільки різні ізоформи регуляторної α -субодиниці Na^+ , K^+ -АТФази мають різну чутливість до оуабаїну, в роботі досліджено вплив наномолярних концентрацій оуабаїну, що селективно пригнічують $\alpha 2$ -субодиницю, на мембранний потенціал в умовах спокою, а також на калій- та ацетилхолініндуковану гіперполяризацію ендотеліальних клітин. Показано, що оуабаїн у наномолярній концентрації є неефективним як у модуляції мембранного потенціалу спокою, так і у гіперполяризації, у відповідь на додавання K^+ у безкалієвий розчин. За цими спостереженнями можна зробити висновок, що оуабаїн реалізує свій ефект через пригнічення $\alpha 1$ -ізоформи, і $\alpha 2$ -ізоформа або відсутня, або не є активна в ендотелії аорти шурів. Таким чином, отримані нами результати узгоджуються з даними, що були отримані іншими авторами за допомогою імуногістохімії в ендотеліальних клітинах пупкової вени людини [18], які свідчать про те, що в ендотелії великих судин експресується лише $\alpha 1$ -ізоформа Na^+ , K^+ -АТФази.

Добре відомо, що під час стимуляції ацетилхоліном, початковий компонент підвищення внутрішньоклітинного кальцію в ендотеліальних клітинах забезпечується його вивільненням із внутрішньоклітинних депо, що супроводжується початковою гіперполяризацією завдяки стимуляції кальційзалежних калієвих каналів, а пролонговане підвищення кальцію забезпечується його надходженням ззовні і супроводжується пролонгованою гіперполяризацією [13, 16], що полегшує його надходження в ендотелій завдяки підвищенню електрохімічного градієнта для Ca^{2+} .

Новизна цього дослідження полягає в тому, що пригнічення Na^+ , K^+ -АТФази зменшує тривалість гіперполяризації у відповідь на дію ацетилхоліну, що виражалося в зменшенні амплітуди пролонгованої гіперполяризації. Цей ефект спостерігався як у безкалієвому розчині, так і при наявності 500 мкмоль/л оуабаїну, що може свідчити про те, що він дійсно пов'язаний з пригніченням активності Na^+ , K^+ -АТФази і не є проявом неспецифічної дії оуабаїну. Останній не змінював пікову амплітуду гіперполяризації у відповідь на дію ацетилхоліну, що узгоджується із попередніми дослідженнями [4, 17]. Підвищення амплітуди ацетилхолініндукованої гіперполяризації у безкалієвому розчині є очікуваним результатом, оскільки в цих умовах рушійна сила для іонів калію підвищена, а калієва провідність забезпечує початкову фазу гіперполяризації ендотеліальних клітин. На відміну від високих концентрацій, наномолярна концентрація оуабаїну, не мала пригнічувального ефекту на пролонговану гіперполяризацію у відповідь на дію ацетилхоліну. Це може вказувати на те, що саме оуабаїнрезистивна $\alpha 1$ -ізоформа Na^+ , K^+ -АТФази частково задіяна у пролонгації гіперполяризації. Результати нашої роботи узгоджуються з даними, що були отримані при дослідженні впливу оуабаїну на скоротливу активність кільцевих сегментів аорти шурів, де було продемонстровано, що максимальний пригнічувальний ефект оуабаїну на ендотелійзалежне розслаблення у відповідь на дію ацетилхоліну спостерігається при концентраціях до 1 ммоль/л [9, 15]. Таким чином, отримані нами результати свідчать про те, що серед механізмів депресії ендотелійзалежного розслаблення під час пригнічення Na^+ , K^+ -АТФази спостерігається пригнічення пролонгованої ендотеліальної гіперполяризації, яка, як відомо, сприяє продукції NO ендотеліальними клітинами, а також завдяки міоендотеліальним електричним контактам може

безпосередньо передаватися до гладеньких м'язів. Наші результати, таким чином, підтверджують, що пригнічення Na^+ , K^+ -АТФази може впливати на механізми продукції NO та EDHF ендотеліальними клітинами.

Хоча механізми стимуляції Na^+ , K^+ -АТФази ендотеліальних клітин ацетилхоліном не є повністю з'ясованими, вони можуть бути пов'язані з підвищенням концентрації внутрішньоклітинного натрію під час дії ацетилхоліну. Стимуляція ендотеліальних клітин ендотеліозалежними вазодилаторними речовинами стимулює надходження кальцію через неселективні катіонні канали, що також є проникливими до натрію [13]. За умов значно більшої концентрації натрію у зовнішньоклітинному середовищі, чимала його кількість може надходити у клітини під час їх стимуляції, що сприяє активації механізмів, спрямованих на відновлення його концентрації у клітині, а саме реверсії натрій-кальцієвого обмінника та стимуляції натрієвої помпи.

Таким чином, у нашій роботі показано, що пригнічення Na^+ , K^+ -АТФази прискорює перебіг гіперполяризації ендотеліальних клітин аорти шурів на дію ацетилхоліну, що свідчить про те, що Na^+ , K^+ -АТФаза частково опосередковує пролонговану гіперполяризацію. Фізіологічна роль Na^+ , K^+ -АТФази, таким чином, може охоплювати не лише підтримання мембранного потенціалу спокою, але й через модуляцію стимульованого надходження кальцію в ендотелій, регуляцію механізмів продукції NO і ендотеліозалежного розслаблення судин.

A.I. Bondarenko, V.F. Sagach

ELECTROGENICITY OF Na^+ , K^+ ATPASE IN ENDOTHELIAL CELLS

The role of Na pump in the regulation of the membrane potential of endothelial cells of rat isolated aorta at rest and during stimulation by acetylcholine was investigated. Inhibition of Na pump by 500 mcM ouabain and potassium-free solution depolarized endothelial cells by 11 mV. Na pump reactivation caused by potassium restoration hyperpolarized endothelium by 18 mV, this hyperpolarization was sensitive to 500 mcM ouabain. Potassium-free solution and ouabain attenuated the

duration of the acetylcholine-evoked hyperpolarization. The results presented demonstrate that the sustained hyperpolarization of endothelial cells to acetylcholine in rat aorta may be partially mediated by Na pump stimulation.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, Kyiv, Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Blanco G., Mercer R.W. Isozymes of the Na, K-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function // *Amer. J. Physiol.* – 1998. – **275**. – F633–F650.
2. Bondarenko A. Sodium-calcium exchanger contributes to membrane hyperpolarization of intact endothelial cells from rat aorta during acetylcholine stimulation // *Brit. J. Pharmacol.* – 2004. – **143**. – P.9–18.
3. Brayden J.E. Membrane hyperpolarization is a mechanism of endothelium-dependent cerebral vasodilation // *Amer. J. Physiol.* – 1990. – **259**. – H668–H673.
4. Chen G., Cheung D.W. Characterization of acetylcholine-induced membrane hyperpolarization in endothelial cells // *Circulat. Res.* – 1992. – **70**. – P. 257–263.
5. Edwards G., Dora K. A., Gardener M. J. et al. Na^+ , K^+ -ATPase in endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries // *Nature*-1998. – **396**. – P. 269–272.
6. Feletou M., Vanhoutte P.M.. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle / *Brit. J. Pharmacol.* – 1988. – **93**. – P. 515–524.
7. Franssen P., Hendrickx J., Brutsaert D.L., Sys S.U. Distribution and role of Na^+ , K^+ -ATPase in endocardial endothelium // *Cardiovasc Res.* – 2001. – **52**. – P.487–499.
8. Gupta S., McArthur C., Grady C., Ruderman N. B. Stimulation of vascular Na^+ , K^+ -ATPase activity by nitric oxide: a cGMP-independent effect // *Amer. J. Physiol.* – 1994. – **266**. – H2146–H2151.
9. Hirano S., Agata N., Hara Y. et al. A possible mechanism of endothelium-dependent relaxation induced by pirarubicin and carbachol in rat isolated aorta // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1992. – **44**. – P. 244–249.
10. Jiang F., Dusting G.J. Endothelium-dependent vasorelaxation independent of nitric oxide and K^+ release in isolated renal arteries of rats // *Brit. J. Pharmacol.* – 2001. – **132**. – P.1558–1564.
11. Juhaszova M., Blaustein M.P. Na^+ pump low and high ouabain affinity alpha subunit isoforms are differently distributed in cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1997. – **94**. – P.1800–1805.
12. Marin J., Redondo J. Vascular sodium pump: endothelial modulation and alterations in some pathological processes and aging // *Pharmacol. and Ther.* – 1999. – **84**. – P.249–271.
13. Nilius B., Droogmans G. Ion channels and their functional role in vascular endothelium // *Physiol. Rev.* – 2001. – **81**. – P.415–459.
14. Olanrewaju H., Hargittai P.T., Lieberman E.M., Mustafa S.J. Effect of ouabain on adenosine receptor-mediated hyperpolarization in porcine coronary artery smooth muscle // *Eur. J. Pharmacol.* – 1997. – **322**. – P.185–190.
15. Rapoport R.M., Schwartz, K., Murad F. Effects of

- Na^+ , K^+ -pump inhibitors and membrane depolarizing agents on acetylcholine-induced endothelium-dependent relaxation and cyclic GMP accumulation in rat aorta // Eur. J. Pharmacol. – 1985. – **110**. – P. 203–209.
16. Wang X.D., Van Breemen C. Depolarization-mediated inhibition of Ca^{2+} entry in endothelial cells // Amer. J. Physiol. – 1999. – 277. – H1498–H1504.
17. White R., Hiley C.R. Hyperpolarisation of rat mesenteric endothelial cells by ATP-sensitive K^+ channel openers // Eur. J. Pharmacol. – 2000. – **397**. – P. 279–290.
18. Zahler R., Sun W., Ardito T., Kashgarian M. Na^+ , K^+ -ATPase alpha-isoform expression in heart and vascular endothelia: cellular and developmental regulation // Amer. J. Physiol., 1996. – **270**. – C361–C371.

Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 17.04.2006