

І.В. Кізуб, І.В. Іванова, О.О. Павлова, А.І. Соловійов

## Вплив іонізуючої радіації на вихідний калієвий струм у гладеньком'язових клітинах аорти щурів: роль протеїнкінази С

*Известно, что при воздействии ионизирующего излучения тонус сосудистых гладких мышц возрастает, приводя к формированию артериальной гипертензии. Однако механизмы её развития до сих пор остаются невыясненными. Мы предположили, что изменения выходящих калиевых токов под действием ионизирующей радиации могут способствовать развитию гипертонуса гладких мышц сосудов и, вследствие этого, артериальной гипертензии. В исследованиях на изолированных гладкомышечных клетках (ГМК) аорты крыс с использованием метода patch-clamp установлено, что у крыс уже на 9-е сутки после однократного облучения (6 Гр) суммарный выходящий калиевый ток значительно подавлен, и это явление прогрессирует по меньшей мере до 30-ти сут после облучения. Выявлено, что основным компонентом выходящего калиевого тока в ГМК аорты крыс является кальцийактивируемый калиевый ток большой проводимости. Его подавление под влиянием ионизирующего облучения практически полностью восстанавливается при действии блокатора протеинкиназы С, челеритрина (100 нмоль/л). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что одним из механизмов увеличения сосудистого тонуса и последующего развития артериальной гипертензии под действием ионизирующего облучения может являться опосредованное протеинкиназой С подавление тока этих каналов в сосудистых ГМК.*

### ВСТУП

Калієві канали відграють важливу роль у підтриманні потенціалу спокою судинних гладеньком'язових клітин (ГМК) та регуляції їх скорочення. Пригнічення струму через калієві канали у мембранах ГМК призводить до деполяризації клітинної мембрани, що активує вхід  $\text{Ca}^{2+}$  через потенціалзалежні кальцієві канали L-типу, призводячи до збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонізованого кальцію ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) [15]. Підвищення  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  викликає скорочення ГМК і внаслідок цього – звуження кровоносних судин [16]. Серед численних типів калієвих каналів, що представлені у сарколемі ГМК різних кровоносних судин, переважаючими для більшості артерій є кальційактивовані калієві канали великої провідності ( $\text{BK}_{\text{Ca}}$ ),

© І.В. Кізуб, І.В. Іванова, О.О. Павлова, А.І. Соловійов

які мають важливе значення для регуляції судинного тонусу внаслідок їх залучення до формування змін мембранного потенціалу ГМК [16]. Оскільки  $\text{BK}_{\text{Ca}}$ -канали мають високу чутливість як до  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , так і до мембранного потенціалу, їх дисфункція може сприяти виникненню великої кількості судинних порушень, включаючи легеневу та системну артеріальну гіпертензію [11].

Довготривалі обстеження тих, хто вижив після впливу іонізуючого опромінення внаслідок атомного бомбардування японських міст Хіросіма та Нагасакі, а також катастрофа на Чорнобильський АЕС показали, що однією з причин, які викликали смерть від радіаційного опромінення, є серцево-судинні порушення. Більше того, відносний ризик смерті від них збільшується з віком постраждалих від радіаційного ураження у порівнянні з населенням, яке не зазнало впливу радіацій-

ного опромінення [16]. Причинами цих смертей стають інфаркт міокарда та артеріальна гіпертензія [25].

Одну з головних ролей у збільшенні скоротливості судинних ГМК, наступному підвищенні судинного тону та розвитку артеріальної гіпертензії під дією іонізуючого опромінення відіграє протеїнкіназа С [9, 20], яка в судинних ГМК є одним із ключових регуляторних ферментів, що залучені у виконання багатьох клітинних функцій, зокрема росту та скорочення ГМК [14]. Протеїнкіназа С регулює скорочення судинних ГМК різними шляхами, включаючи зміни у кальцієвій чутливості міофіламентів [6, 20] та  $[Ca^{2+}]_i$  [24], а також впливаючи на ендотеліопосередковану вазодилатацію [13, 19]. Відомо, що протеїнкіназа С може регулювати активність калієвих каналів [5], зокрема  $IK_{Ca}$ -каналів, призводячи до підвищення судинного тону як за фізіологічних умов, так і за умов гіпертензивних станів різної етіології [1, 21]. Таким чином, можна припустити, що один із шляхів опосередкованого протеїнкіназою С підвищення судинного тону за умов артеріальної гіпертензії, що викликана дією іонізуючого опромінення, може бути пов'язаний із дією протеїнкінази С на калієвий струм у судинних ГМК. Тому метою нашої роботи стало дослідження впливу іонізуючого опромінення на калієвий струм у ГМК аорти щурів та участі протеїнкінази С у цьому процесі.

## МЕТОДИКА

У дослідженнях було використано 18 самців щурів лінії Вістар масою 225–300 г, які були анестезовані фенобарбіталом натрію (50 мг/кг). Грудний відділ аорти видаляли та вміщували в номінально безкальцієвий буферний розчин Кребса, очищали від сполучної тканини та різали на смужки шириною 1 мм. Окремі ГМК були ізольовані ферментативно. Для цього судинні

смужки залишали на 17–18 год при 4°C у дисоціуючому середовищі, яке складалося з безкальцієвого розчину Кребса, що містив папаїн (0,54 мг/мл) та бичачий сироватковий альбумін (5 %). Після цього у дисоціуюче середовище додавали дитіотреїтол (0,2 ммоль/л) та інкубували тканину протягом 10 хв при 37°C. Після інкубації тканину переносили до свіжого дисоціуючого середовища, що не містило ферменту, та декілька разів пропускали крізь пастерівську піпетку. Отримані ізольовані ГМК переносили до камери, що містила позаклітинний розчин такого складу (у ммоль/л): NaCl – 138, KCl – 6,  $CaCl_2$  – 2,  $MgCl_2$  – 1,2, HEPES – 10, глюкоза – 10; pH 7,4.

Для реєстрації трансмембранного калієвого струму використовували стандартний метод “patch-clamp” у конфігурації “ціла клітина”. Фіксацію потенціалу та реєстрацію струмів здійснювали за допомогою підсилювача Axopatch 200B та аналогоцифрового перетворювача Digidata 1200B (“Axon Instruments”, США). Результати аналізували за допомогою програми pCLAMP 9.0 та Origin 6.0. Електроди для вимірювання трансмембранного струму виготовляли із бороселікатних скляних капілярів. Електроди, що мали опір 2–5 МОм, заповнювали розчином такого складу (в ммоль/л): KCl – 140,  $Na_2ATP$  – 1,  $MgCl_2$  – 1, EGTA – 0,3, HEPES – 10; pH 7,2.

Використовувалися такі базові складники розчинів: бичачий сироватковий альбумін, апамін, харибдотоксин, челеритрин, паксилін (“Sigma”, США) та папаїн (“Fluka”, Швейцарія).

Опромінення тварин здійснювали одноразово дозою 6 Гр і потужністю 0,9 Гр/хв від джерела  $Co^{60}$  за допомогою установки ТГТ Рокус М (Росія).

Систолічний артеріальний тиск вимірювали неінвазивно на хвостовій артерії щурів за допомогою комплексу Sphygmanometer S-2 (“HSE”, Німеччина).

Статистичну обробку результатів здійс-

нювали за критерієм *t* Стьюдента і вважали статистично вірогідними при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід відмітити, що на 9-ту добу після опромінення спостерігалось підвищення систолічного артеріального тиску, який залишався таким на 30-ту добу ( $186,9 \text{ мм рт. ст.} \pm 8,9 \text{ мм рт. ст.}$ ;  $n=10$ ) у порівнянні з контролем  $113,7 \text{ мм рт. ст.} \pm 2,4 \text{ мм рт. ст.}$  ( $n=10$ ,  $P < 0,001$ ), що свідчить про розвиток артеріальної гіпертензії.

Сумарний вихідний струм було зафіксовано у відповідь на ступінчасту деполяризацію плазматичної мембрани міоцитів від  $-100$  до  $70 \text{ мВ}$  через кожні  $3 \text{ с}$  за підтримуваного потенціалу  $-60 \text{ мВ}$ . У контрольних тварин при максимальному рівні деполяризації мембрани  $+70 \text{ мВ}$  цей показник становив  $63,2 \text{ пА/пФ} \pm 4,7 \text{ пА/пФ}$  ( $n=10$ ; рис. 1). Щільність амплітуди вихідного струму в ГМК аорти опромінених

тварин була вірогідно нижчою щодо контролю і становила  $33,2 \pm 1,7$  ( $n=11$ ,  $P < 0,001$ ) і  $18,2 \text{ пА/пФ} \pm 2,5 \text{ пА/пФ}$  ( $n=12$ ,  $P < 0,001$ ) відповідно для ГМК тварин, взятих у дослід на 9-ту та 30-ту добу після опромінення. Результати свідчать про те, що іонізуюча радіація значно пригнічує вихідний струм у ГМК аорти щурів на 9-ту добу після опромінення, і це явище прогресує до 30-ї доби.

Для встановлення відносного внеску різних типів калієвого струму в ГМК аорти здорових щурів використовували селективні інгібітори каналів, через які проходить цей струм. Апамін, селективний інгібітор кальційактивованих калієвих каналів малої провідності в концентрації  $1 \text{ мкмоль/л}$  вірогідно знижував сумарний вихідний струм до значень  $39,41 \text{ пА/пФ} \pm 0,61 \text{ пА/пФ}$  ( $n=5$ ,  $P < 0,01$ ; рис. 2). Разом з тим за наявності  $1 \text{ мкмоль/л}$  харибдотоксину, селективного інгібітора кальційактивованих калієвих каналів середньої та великої провідності, сумарний вихідний струм у

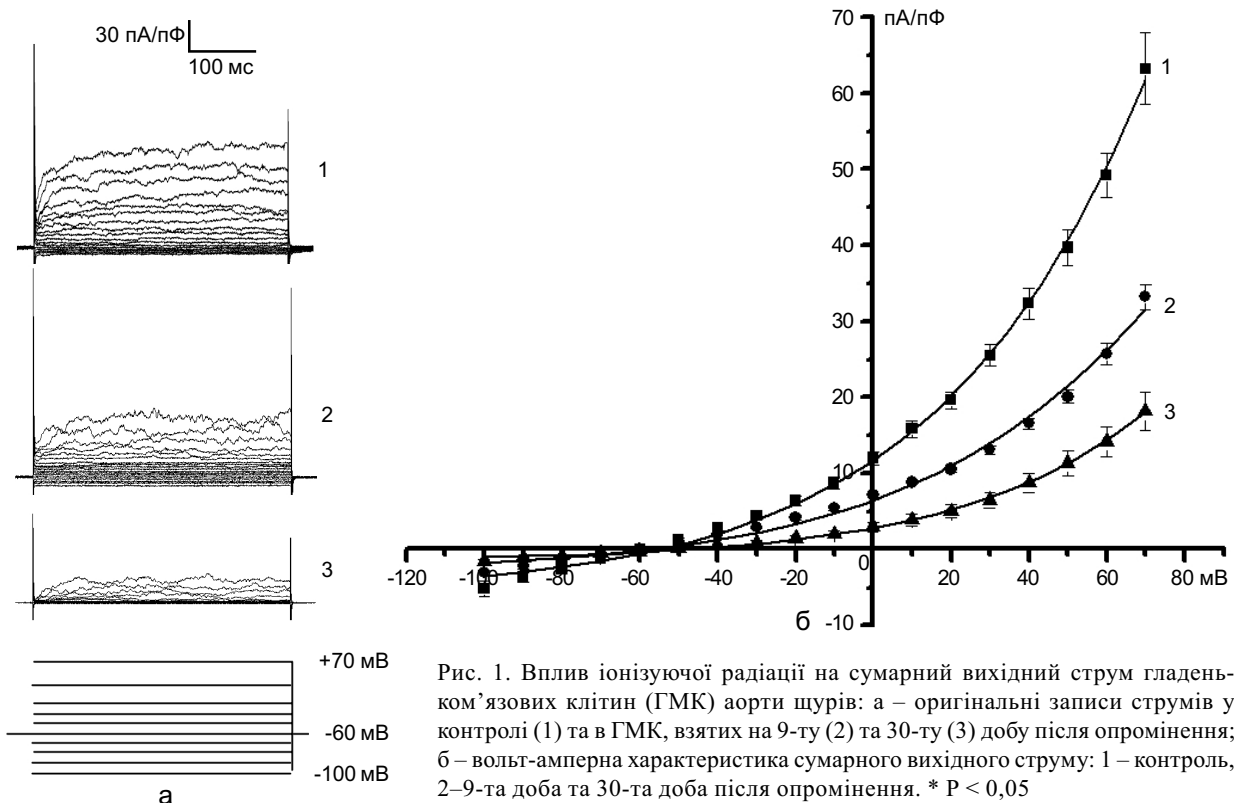


Рис. 1. Вплив іонізуючої радіації на сумарний вихідний струм гладеньком'язових клітин (ГМК) аорти щурів: а – оригінальні записи струмів у контролі (1) та в ГМК, взятих на 9-ту (2) та 30-ту (3) добу після опромінення; б – вольт-амперна характеристика сумарного вихідного струму: 1 – контроль, 2–9-та доба та 30-та доба після опромінення. \*  $P < 0,05$

ГМК аорти здорових щурів вірогідно не змінювався ( $52,9 \text{ пА/пФ} \pm 8,5 \text{ пА/пФ}$ ;  $n=6$ ,  $P>0,05$ ; див. рис. 2). Для встановлення складової частини сумарного вихідного струму, який опосередковується  $\text{VK}_{\text{Ca}}$ -каналами, використовувався його селективний інгібітор паксилін (500 нмоль/л). У цій концентрації паксилін значною мірою пригнічував вихідний калієвий струм у ГМК аорти здорових щурів до значень  $18,7 \text{ пА/пФ} \pm 2,5 \text{ пА/пФ}$  ( $n=6$ ,  $P<0,001$ ; див. рис. 2, 3). Ці результати свідчать про те, що у ГМК аорти щурів основним компонентом сумарного вихідного струму є паксилінчутливий його компонент, тобто  $\text{VK}_{\text{Ca}}$ -струм.

Для визначення внеску  $\text{VK}_{\text{Ca}}$ -каналу у сумарному вихідному струмі у ГМК аорти опромінених тварин застосовувався паксилін. Подібно до результатів, отриманих на ГМК аорти здорових тварин, за наявності паксиліну пригнічений опроміненням сумарний вихідний струм у ГМК щурів, взятих у дослід на 9-ту добу після опромінення, був значно знижений з  $33,2 \text{ пА/пФ} \pm 1,7 \text{ пА/пФ}$  до  $17,2 \text{ пА/пФ} \pm 1,1 \text{ пА/пФ}$  ( $n=9$ ,  $P<0,001$ ; рис. 4). Слід зазначити, що

величина цього струму дуже близька до струму, зареєстрованого в ГМК аорти здорових тварин за умов аплікації 500 нмоль/л паксиліну (див. рис. 2). Таким чином, ці результати свідчать про те, що в ГМК аорти опромінених щурів на 9-ту добу після опромінення значно пригнічений паксилінчутливий компонент вихідного калієвого струму. На відміну від цього, блокатор не впливав на пригнічений дією радіації вихідний сумарний струм у ГМК аорти тварин, взятих на 30-ту добу після опромінення. За наявності паксиліну його величина становила  $15,7 \text{ пА/пФ} \pm 2,6 \text{ пА/пФ}$  ( $n=7$ ,  $P>0,05$ ; рис. 5), вказуючи, що в цей пострадіаційний період у ГМК аорти щурів  $\text{VK}_{\text{Ca}}$ -компонент вихідного струму повністю зникає. Щільність сумарного струму за цих умов не відрізнялася від величини струму, зареєстрованого за наявності паксиліну в ГМК аорти тварин, взятих на 9-ту добу після опромінення ( $P>0,05$ ; див. рис. 4), а також від величини струму, зареєстрованого при дії паксиліну у ГМК аорти здорових щурів ( $P>0,05$ ), як представлено на рис. 2.

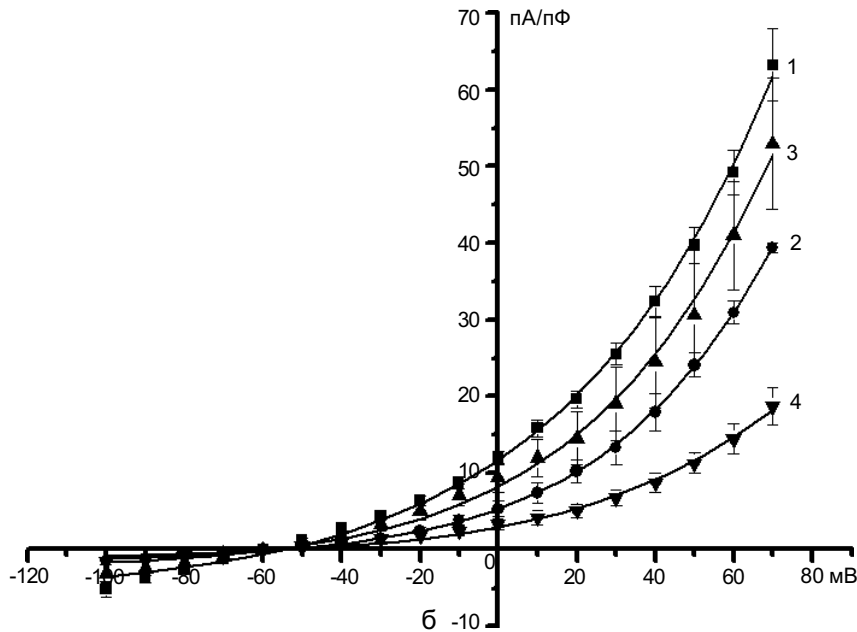


Рис. 2. Вольт-амперна характеристика вихідного струму гладеньком'язових клітин аорти здорових щурів: 1 – контроль, 2 – вплив апаміну, 3 – харибдотоксину, 4 – паксиліну.  $P<0,05$

Для з'ясування ролі протеїнкінази С у пригніченні  $VK_{Ca}$ -струму у ГМК аорти під дією іонізуючого опромінення використовувався селективний блокатор протеїнкінази С челеритрин (100 нмоль/л). За його наявності сумарний вихідний струм у ГМК аорти контрольних тварин був підвищений та становив  $90,9 \text{ пА/пФ} \pm 4,9 \text{ пА/пФ}$  ( $n=6$ ,  $P<0,05$ ; див. рис. 3). У ГМК аорти тварин на 9-ту добу після опромінення, челеритрин викликав більш суттєве вірогідне підвищення значень пригніченого впливом радіації вихідного струму з  $33,2 \text{ пА/пФ} \pm 1,7 \text{ пА/пФ}$  до  $89,4 \text{ пА/пФ} \pm 3,8 \text{ пА/пФ}$  ( $n=9$ ,  $P<0,001$ ; див. рис. 4). Результати дослідження свідчать, що пригнічення протеїнкінази С відновлює сумарний вихідний струм у ГМК аорти щурів, знижений внаслідок дії іонізуючого опромінення на 9-ту добу пострадіаційного періоду.

Аналогічно в ГМК аорти опромінені тварин, взятих у дослід на 30-ту добу після опромінення, спостерігалось підвищення вихідного струму за наявності челеритрину до значення  $74,4 \text{ пА/пФ} \pm 5,9 \text{ пА/пФ}$  ( $n=6$ ,

$P<0,001$ ; рис. 5). Цей струм достовірно не відрізнявся від вихідного струму в ГМК аорти щурів, взятих у дослід на 9-ту добу після опромінення (див. рис 4), однак його величина була значно нижчою порівняно з величиною струму у ГМК аорти контрольних щурів ( $P<0,001$ ) до додавання в розчин челеритрину (див. рис. 3).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що у ГМК аорти щурів іонізуюче опромінення пригнічує сумарний вихідний калієвий струм, що може призводити до підвищення скоротливості судинних ГМК і розвитку артеріальної гіпертензії. Відомо, що формування мембранного потенціалу судинних ГМК в основному визначається іонами  $K^+$ , а регуляція тону судин значною мірою здійснюється внаслідок відкривання та закривання калієвих каналів. Це відіграє важливу роль у регуляції скоротливої активності судинних ГМК, оскільки інактивація калієвих каналів викликає підвищення  $[Ca^{2+}]_i$  внаслідок активації входу  $Ca^{2+}$  через плазмолему, результатом чого є скорочення ГМК і

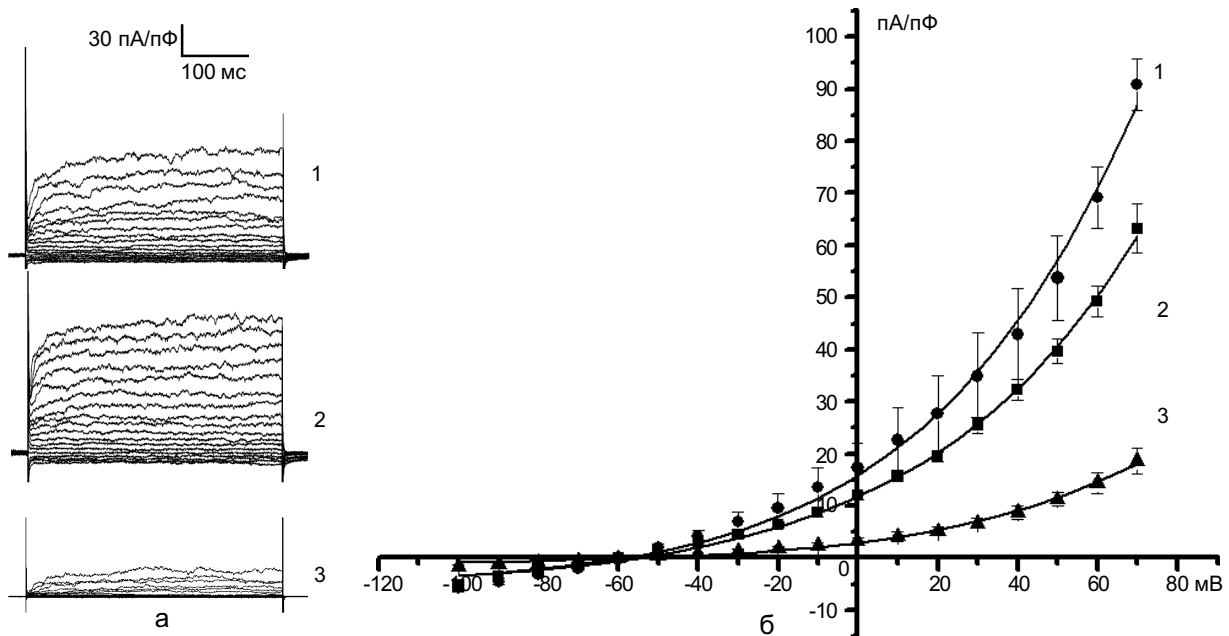


Рис. 3. Сумарний вихідний калієвий струм у гладеньком'язових клітинах аорти здорових щурів. На рис. а: 1 – контроль, 2 – вплив челеритрину 3 – паксиліну; на б – вольт-амперна характеристика вихідного струму: 1 – контроль, 2 – вплив челеритрину, 3 – паксиліну. \*  $P<0,05$

наступна вазоконстрикція [15, 16]. Результати показали, що найбільш суттєвим компонентом сумарного вихідного калієвого струму в ГМК аорти щурів є  $VK_{Ca}$ -струм та інгібіторна дія іонізуючого опромінення на вихідний калієвий струм в цій тканині опосередковується в основному через пригнічення активності  $VK_{Ca}$ -каналів.

Відомо, що пригнічення активності  $VK_{Ca}$ -каналів залучене до механізмів артеріальної гіпертензії. Встановлено, що активність цих каналів знижена в ГМК легеневи артерій та відіграє важливу роль у розвитку гіпоксичної легеневої гіпертензії [1] так само, як і пригнічення їх активності в ГМК інших артерій сприяє розвитку артеріальної гіпертензії, що асоційована із діабетом 2-го типу [7]. Відомо також, що пригнічення  $VK_{Ca}$ -струму в артеріальних ГМК залучене до механізмів генетично-детермінованої артеріальної гіпертензії [26].

Наші дослідження показали, що пригнічення протеїнкінази С челеритрином відновлює вихідний калієвий струм, змен-

шений під дією радіації у ГМК аорти тварин на різних пострадіаційних строках. Це свідчить про те, що іонізуюче випромінювання призводить до підвищення активності протеїнкінази С, яке супроводжується зниженням калієвого струму в мембрані судинних ГМК [20]. Збільшення вихідного калієвого струму у ГМК аорти здорових тварин за умов інгібування протеїнкінази С може бути наслідком усунення її постійної пригнічувальної дії на калієвий струм за нормальних умов. Показано пригнічення протеїнкіназою С активності  $VK_{Ca}$ -каналів у ГМК різних артеріальних судин [17, 21]. Відомо також, що протеїнкіназа С зменшує сАМР – опосередковану активацію  $VK_{Ca}$ -каналів у ГМК легеневи артерій щурів [1]. Більше того, відомо, що в судинних ГМК-рецептор-активованої протеїнкінази С 1 (RACK1), білок, який зв'язаний із  $VK_{Ca}$ -каналами, безпосередньо впливає на біофізичні властивості цих каналів [10]. З іншого боку, протеїнкіназа С може опосередковувати активність інших типів каліє-

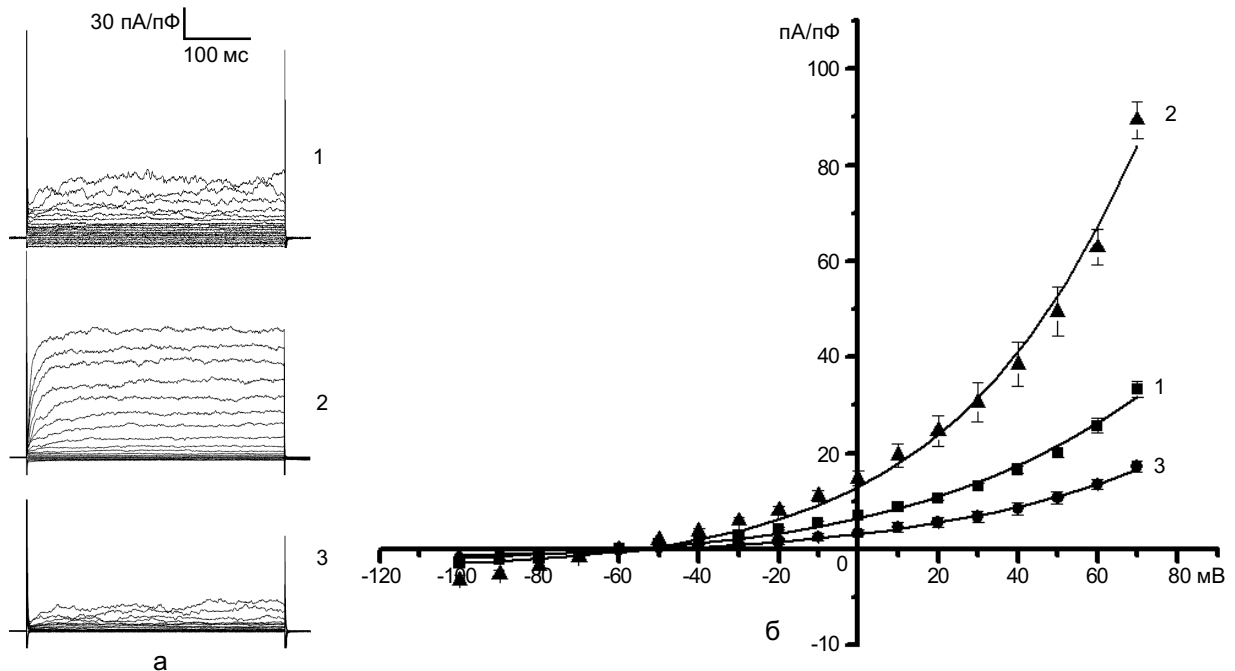


Рис. 4. Сумарний вихідний калієвий струм у гладеньком'язових клітинах аорти щурів, взятих у дослід на 9-ту добу після опромінення. На рис. а: 1 – запис струму на 9-ту добу, 2 – вплив челеритрину, 3 – паксиліну; на б – вольт-амперна характеристика вихідного струму: 1 – калієвий струм на 9-ту добу, 2 – вплив челеритрину, 3 – паксиліну. \* P < 0,05

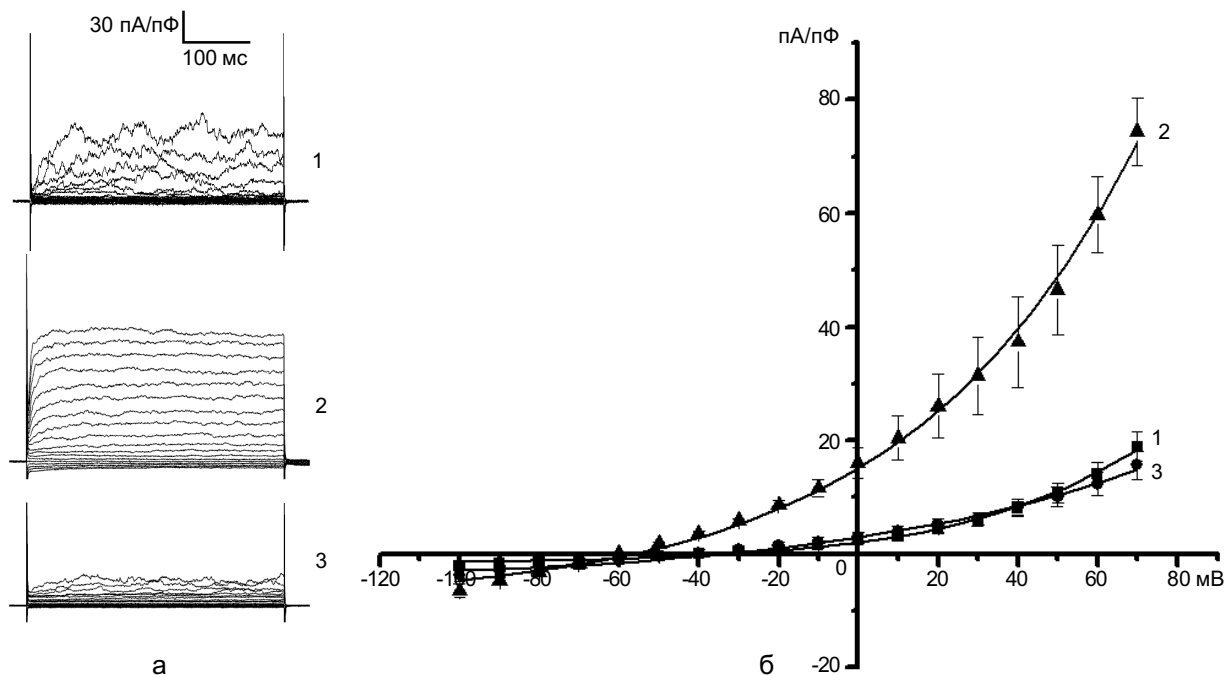


Рис. 5. Сумарний вихідний калієвий струм у гладеньком'язових клітинах аорти щурів, взятих у дослід на 30-ту добу після опромінення. На рис. а: 1 – запис струму на 30-ту добу, 2 – вплив челеритрину, 3 – паксиліну; на б – вольт-амперна характеристика вихідного струму: 1 – калієвий струм на 30-ту добу, 2 – вплив челеритрину, 3 – паксиліну. \*  $P < 0,05$

вих каналів у судинних ГМК. Показано, що потенціалзалежний калієвий струм, який пригнічується активаторами протеїнкінази С, відновлюється під дією її інгібіторів [18].

Відомо, що іонізуюче опромінення призводить до активації протеїнкінази С у багатьох тканинах та впливає на регуляцію їх клітинних функцій [9, 12]. Показано, що різні дози  $\gamma$ -опромінення від 0,5 до 50 Гр як при опроміненні всього організму, так і в умовах *in vitro*, викликають збільшення експресії та активацію протеїнкінази С у культивованих та ізольованих ГМК тонкого кишечника морських свинок [8], фібро-бластах людини [2], скелетних м'язах та печінці мишей [3], лімфоцитах щурів [23] та ендотеліоцитах [4]. З іншого боку, як нами було показано нещодавно, іонізуюче опромінення пригнічує активність  $BK_{Ca}$ -каналів у ендотеліоцитах коронарних артерій щурів, де ці канали беруть участь у формуванні рушійної сили для входу  $Ca^{2+}$  та  $Ca^{2+}$ -залежній активації NO-синтази [22].

Таким чином, отримані результати свід-

чать про те, що одним з механізмів, який може призводити до підвищення артеріального судинного тону та наступного розвитку артеріальної гіпертензії під дією іонізуючого опромінення є опосередковане протеїнкіназою С пригнічення  $BK_{Ca}$ -каналів у судинних ГМК.

**Kizub I.V., Ivanova I.V., Pavlova O.O., Soloviev A.I.**

#### **EFFECT OF IONISING IRRADIATION ON OUTWARD $K^+$ CURRENT IN RAT AORTA SMOOTH MUSCLE CELLS: THE ROLE OF PROTEIN KINASE C**

It is known that  $\gamma$ -irradiation leads to vascular hyperfunction and hypertension development. In this study we tested the hypothesis that ionizing irradiation directly affects vascular smooth muscle cells due to damage in outward  $K^+$  channel function. The goal of this study was to evaluate the influence of whole-body ionizing irradiation (6 Gy dose) on  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^+$  channels and to clarify a possible involvement of protein kinase C in this process. Experiments were conducted on isolated rat aorta smooth muscle cells using whole-cell patch clamp technique. It has been shown that the basic component of outward  $K^+$  current in rat aortic smooth muscle cells is a large conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  current ( $BK_{Ca}$ ).  $BK_{Ca}$  currents in smooth muscle cells obtained from irradiated animals on the 9<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> days post-irradiation demonstrated a significant de-

crease of  $K^+$ -current density amplitudes. Protein kinase C inhibitor, chelerythrine, effectively restored  $BK_{Ca}$  current reduced by ionizing irradiation. In conclusion, the results suggest that  $\gamma$ -irradiation suppressed  $BK_{Ca}$  current in vascular smooth muscle cells, and this effect is mainly due to activation of protein kinase C.

*Institute of Pharmacology and Toxicology of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Barman S.A., Zhu S., White R.E. Protein kinase C inhibits  $BK_{Ca}$  channel activity in pulmonary arterial smooth muscle // *Amer. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2004. – **286**. – P. 149–155.
- Baskar R., Balajee A.S., Geard C.R., Hande M.P. Isoform-specific activation of protein kinase c in irradiated human fibroblasts and their bystander cells // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2008. – **40**. – 125–134.
- Besplug J., Burke P., Ponton A. et al. Sex and tissue-specific differences in low-dose radiation-induced oncogenic signaling // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2005. – **81**, №2. – P. 157–168.
- Billis W., Fuks Z., Kolesnick R. Signaling in and regulation of ionizing radiation-induced apoptosis in endothelial cells // *Recent Prog. Horm. Res.* – 1998. – **53**. – P. 85–92.
- Boland L.M., Jackson K.A. Protein kinase C inhibits  $Kv1.1$  potassium channel function // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 1999. – **277**. – P. 100–110.
- Bonnevier J., Arner A. Action downstream of cyclic GMP/protein kinase G can reverse protein kinase C-mediated phosphorylation of CPI-17 and  $Ca^{2+}$  sensitization in smooth muscle // *J. Biol. Chem.* – 2004. – **279**. – P. 28998–289103.
- Burnham M.P., Johnson I.T., Weston A.H. Reduced  $Ca^{2+}$ -dependent activation of large-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channels from arteries of Type 2 diabetic Zucker diabetic fatty rats // *Amer. J. Physiol. Heart. Circulat. Physiol.* – 2006. – **290**. – P. 1520–1527.
- Claro S., Kanashiro C.A., Oshiro M.E. et al. a-and e-Protein Kinase C activity during smooth muscle cell apoptosis in response to g-radiation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – **322**. – P. 964–972.
- Dempsey E.C., Newton A.C., Mochley-Rosen D. et al. Protein kinase C isozymes and the regulation of diverse cell responses // *Amer. J. Physiol.* – 2000. – **279**. – P. 429–438.
- Isacson C.K., Lu Q., Karas R.H., and Cox D.H.  $RACK1$  is a  $BK_{Ca}$  channel binding protein // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2007. – **292**. – P. 1459–1466.
- Korovkina V.P., England S.K. Detection and implications of potassium channel alterations // *Vasc. Pharmacol.* – 2002. – **38**, №1. – P. 3–12.
- Lee Y.J., Soh J.W., Dean N.M. et al. Cerebral artery sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  stores and contractility: changes with development // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2000. – **279**. – P. 860–873.
- Matsubara M., Hayashi N., Jing T., Titani K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by protein kinase C // *J. Biochem. (Tokyo)* – 2003. – **133**. – P. 773–781.
- Nakayama K., Obara K., Tanabe Y. et al. Interactive role of tyrosine kinase, protein kinase C, and Rho/Rho kinase systems in the mechanotransduction of vascular smooth muscles // *Biorheology.* – 2003. – **40**. – P. 307–314.
- Nauli S.M., Williams J.M., Akopov S.E. et al. Developmental changes in ryanodine- and  $IP_3$ -sensitive  $Ca^{2+}$  pools in ovine basilar artery // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2001. – **281**. – P. 1785–1796.
- Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors // *Radiat. Res.* – 2003. – **160**. – P. 381–407.
- Schubert R., Noack T., Serebryakov V.N. Protein kinase C reduces the  $K_{Ca}$  current of rat tail artery smooth muscle cells // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 1999. – **276**. – P. 648–658.
- Shimoda L.A., Sylvester J.T., Sham J.S. Inhibition of voltage-gated  $K^+$  current in rat intrapulmonary arterial myocytes by endothelin-1 // *Amer. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 1998. – **274**. – P. 842–853.
- Soloviev A.I., Parshikov A.V., Stefanov A.V. Evidence for the involvement of protein kinase C in depression of endothelium-dependent vascular responses in spontaneously hypertensive rats // *J. Vascular. Res.* – 1998. – **35**. – P. 325–331.
- Soloviev A.I., Tishkin S.M., Zelensky S.N. et al. Ionizing radiation alters myofilament calcium sensitivity in vascular smooth muscle: Potential role of protein kinase C // *Amer. J. Physiol. Reg. Integr. Compar. Physiol.* – 2005. – **289**. – P. 755–762.
- Taguchi K., Kaneko K., Kubo T. Protein kinase C modulates  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channels in cultured rat mesenteric artery smooth muscle cells // *Biol. Pharm. Bull.* – 2000. – **23**. – P. 1450–1454.
- Tishkin S.M., Rekalov V.V., Ivanova I.V. et al. Ionizing non-fatal whole-body irradiation inhibits  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^+$  channels in endothelial cells of rat coronary artery: possible contribution to depression of endothelium-dependent vascular relaxation // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2007. – **83**, №3. – P. 161–169.
- Varadkar P.A., Krishna M., Verma N.C. Dose-dependent differential expression of protein kinase C isozymes in mouse lymphocytes after gamma irradiation in vivo and ex vivo // *Radiat. Res.* – 2003. – **159**, №4. – P. 453–457.
- Wesselman J.P.M., Spaan J.A.E., Van Bavel E. Role of protein kinase C in myogenic calcium-contraction coupling of rat cannulated mesenteric small arteries // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2001. – **28**, №10. – P. 848–855.
- Yamada M., Wong F.L., Fujiwara S. et al. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors // *Radiat. Res.* – 2004. – **1**, №61. – P. 622–632.
- Zhang Y., Gao Y.J., Zuo J. et al. Alteration of arterial smooth muscle potassium channel composition and  $BK_{Ca}$  current modulation in hypertension // *Eur. J. Pharmacol.* – 2005. – **514**, №2–3. – P. 111–119.

*In-т фармакології та токсикології АМН України, Київ*  
E-mail: ivanova\_iv@ukr.net

*Матеріал надійшов до редакції 05.05.2008*