

РЕГУЛЯЦИЯ ТОНУСА АРТЕРИЙ У КРЫС,
ДЛИТЕЛЬНО ПОЛУЧАВШИХ ВЫСОКОСОЛЕВУЮ ДИЕТУ

© 2021 г. Г. И. Лобов¹, Г. Т. Иванова¹, *

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: ivanovagt@infran.ru

Поступила в редакцию 20.10.2020 г.

После доработки 10.11.2020 г.

Принята к публикации 15.11.2020 г.

Диета с высоким содержанием соли приводит к ослаблению дилатации сосудов в ответ на действие различных вазоконстрикторов, однако вовлеченные сосудистые механизмы недостаточно изучены. Группу самцов крыс Вистар в возрасте 3 мес. переводили на 3 мес. на диету с содержанием 8% NaCl (HS), вторая группа получала рацион со стандартным содержанием соли, составлявшем 0,34% (NS). По окончании эксперимента проводили эвтаназию крыс и извлекали брюшную аорту и верхнюю брыжеечную артерию (ВБА). Сегменты сосудов помещали в миограф и измеряли ацетилхолин (АХ)-индуцируемую релаксацию предварительно сокращенных фенилэфрином сегментов сосудов. Диета с высоким содержанием соли приводила к ослаблению релаксации ВБА в бескальциевом растворе. В ответ на АХ и нитропруссид натрия наблюдалась выраженная релаксация сосудистых сегментов, при этом АХ-индуцируемая релаксация сосудов HS-крыс имела меньшую амплитуду. Блокаторы K^+ -каналов (тетраэтиламмоний, TRAM-34 и апамин) приводили к ослаблению АХ-индуцируемой релаксации ВБА, но не аорты. В ВБА HS-крыс уменьшение релаксации при действии блокаторов K^+ -каналов было более выраженным. Ингибирование продукции эндогенного сероводорода также приводило к ослаблению релаксации сегментов ВБА на АХ. В ВБА HS-крыс ослабление АХ-индуцируемой релаксации на фоне пропаргилглицина было большим по сравнению с NS-крысами. Полученные данные показывают, что длительная высокосолевая диета приводит к уменьшению агонист-индуцируемой релаксации сегментов аорты и ВБА. Ослабление релаксации сегментов аорты и ВБА происходит вследствие снижения продукции эндотелием оксида азота. В ВБА HS-крыс уменьшение NO-опосредованной релаксации частично компенсируется возрастанием роли EDHF в АХ-индуцируемой релаксации. Результаты также показывают, что одним из EDHF в ВБА крыс является сероводород, роль которого в релаксации ВБА возрастает у HS-крыс.

Ключевые слова: высокосолевая диета, аорта, верхняя брыжеечная артерия, эндотелий, оксид азота, сероводород

DOI: 10.31857/S0869813921010076

Эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии связи между употреблением большого количества соли и развитием артериальной гипертензии у людей [1]. Чрезмерное потребление натрия (по определению Всемирной организацией здравоохранения это более 5 г натрия в день) довольно часто приводит к увеличению артериального давления (АД) и формированию стойкой артериальной гипертензии. Зависимость АД от количества хлористого натрия в пищевом рационе была

показана и у некоторых животных, например, Dahl-сольчувствительных крыс, однако для крыс линии Вистар такая зависимость не характерна [2, 3].

Артериальная гипертензия, спровоцированная высокосолевой диетой, является мощным предрасполагающим фактором для развития инсульта, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [4, 5]. Вместе с тем, в исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что чрезмерное потребление соли может вызывать анатомическое ремоделирование и функциональные нарушения в мелких и крупных артериях, а также воспалительные изменения в эндотелии микрососудов даже у нормотензивных субъектов, существенно повышая риск развития различных сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта [5, 6]. Установлено, что у здоровых молодых людей кратковременная (7 дней) высокосолевая диета независимо от величины АД, изменений состава тела или задержки жидкости ухудшает реактивность микрососудов, влияя на эндотелийзависимую вазодилатацию [7]. Также следует учитывать влияние солевой нагрузки на физические характеристики сосудов, в частности, их жесткость [8, 9], которая определяется соотношением баланса коллагена и эластина в сосудистой стенке. Показано, что высокосолевая нагрузка приводит к увеличению синтеза коллагена и снижению содержания эластина, тем самым провоцируя развитие фиброза, увеличивающего жесткость сосудов, что, в свою очередь, может усиливать эндотелиальную дисфункцию [10, 11].

Эндотелий сосудов является важным компонентом сосудистой стенки для поддержания ее гомеостаза, включая регуляцию тонуса сосудов. Эндотелиальные клетки при физической (напряжение сдвига) и химической стимуляции (нейротрансмиттеры, гормоны, цитокины) выделяют несколько факторов, часть которых обладает вазоконстрикторным эффектом, а другая часть способствует дилатации сосудов [12]. В многочисленных исследованиях установлено, что синтезируемые эндотелием вазодилататоры представляют собой оксид азота (NO), сосудорасширяющие простагландины (PG), в частности, простаглицлин (PGI₂), и гиперполяризующий фактор, продуцируемый эндотелием (EDHF) [13].

Полагают, что в основе многочисленных патофизиологических состояний, включая сердечно-сосудистые, почечные и метаболические заболевания, лежит дисбаланс между количеством вазоконстрикторов и вазодилататоров, продуцируемых эндотелием, при этом чаще встречается дефицит вазодилататоров [14]. В ряде работ показано, что важнейшим проявлением эндотелиальной дисфункции в мелких и крупных артериях у крыс и мышей, получавших высокосолевую диету, является снижение уровня (биодоступности) NO [15]. Также в некоторых работах были получены доказательства того, что высокое содержание соли в рационе сопровождается нарушением эндотелий-зависимой дилатации артерий, опосредованной метаболитами арахидоновой кислоты [16]. Что касается роли эндотелиальной гиперполяризации в регуляции сосудистого тонуса у животных, содержащихся на высокосолевой диете, то необходимо отметить, что этот механизм изучен слабо и полученные данные неоднозначны [17]. Félétou и Vanhoutte полагают, что EDHF-опосредованные ответы могут выступать в роли вазодилаторного резерва при гипертонии и некоторых других видах патологии и компенсировать (хотя бы временно или частично) эндотелиальную дисфункцию при нарушении синтеза (биодоступности) NO [18].

И, наконец, необходимо отметить, что к настоящему времени практически нет работ по изучению роли сероводорода (H₂S) в регуляции сосудистого тонуса у животных, находящихся на высокосолевой диете. Между тем, в исследованиях последних лет показано, что H₂S оказывает множество полезных эффектов на стенку кровеносных сосудов, включая подавление окислительного стресса, ингибирование воспаления и усиление вазодилатации [19].

Общая цель настоящего исследования состояла в том, чтобы оценить влияние долгосрочной высокосолевой диеты (8% NaCl, 3 мес.) на эндотелий-зависимую

дилатацию изолированных сосудов (аорты и верхней брыжеечной артерии) крыс Вистар. Конкретные цели исследования состояли в том, чтобы определить влияние высокосолевого диеты на отдельные механизмы ацетилхолин-индуцируемой эндотелий-зависимой вазодилатации (опосредованные NO, PGI₂ и эндотелиальной гиперполяризацией), а также реализуемые с участием H₂S.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на взрослых самцах крыс стока Вистар (Центр коллективного пользования “Биоколлекция” Института физиологии им. И.П. Павлова РАН). Возраст животных в начале эксперимента – 3 мес., масса 230–260 г. Крысы содержались в стандартных условиях вивария, получая питьевую воду и корм *ad libitum*. В исследовании использовалось 20 крыс, которые случайным образом были распределены на 2 группы, рацион животных различался по количеству NaCl. Первая группа получала в течение 12 нед. высоконатриевый рацион, содержащий 8% NaCl в комбикорме (high salt, HS). Вторая группа (normal salt, NS) получала стандартный рацион (0.34% NaCl). Высокосолевой рацион создавали на основе стандартного комбикорма путем орошения гранул насыщенным раствором поваренной соли с дальнейшим его высушиванием. По содержанию белков, жиров, углеводов, а также питательной ценности рацион двух групп не отличался. Исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации и было одобрено этической комиссией Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Эвтаназию животных осуществляли обескровливанием под наркозом (золетил 8 мг/кг). После вскрытия брюшной полости вырезали сегменты брюшной аорты и верхней брыжеечной артерии (ВБА) длиной 7–8 мм. Затем, после тщательного удаления жира и окружающей соединительной ткани, из аорты и ВБА вырезали кольцевые сегменты длиной 2 мм (19 сегментов из аорты HS-крыс, 22 – из аорты NS-крыс, 21 – из ВБА HS-крыс, 24 – из ВБА NS-крыс). Подготовленные сосудистые сегменты до исследования хранили в холодильнике в сатурированном газовой смесью (95% O₂ и 5% CO₂) физиологическом растворе на льду.

В начале эксперимента сосудистые сегменты размещали в камере миографа, через которую непрерывно протекал физиологический солевой раствор (состав в мМ: NaCl – 120.4; KCl – 5.9; CaCl₂ – 2.5; MgCl₂ – 1.2; NaH₂PO₄ – 1.2; NaHCO₃ – 15.5; глюкоза – 11.5), сатурированный газовой смесью (95% O₂ и 5% CO₂). Температуру раствора поддерживали на уровне 37.0 ± 0.1°C, pH раствора – 7.4 ± 0.02. Сегмент сосуда размещали между двумя титановыми проволочками и с помощью микроманипулятора растягивали до развития пассивного напряжения 20 мН, позволяя им достичь напряжения покоя в течение 30 мин. Такое растяжение было оптимальным для развития воспроизводимого максимального сокращения в растворе, содержащем 100 мМ KCl (эквивалентное количество NaCl заменяли на KCl) [20]. Сокращение, вызванное гиперкалиевым раствором, использовали в качестве эталона для оценки сократительной способности сегментов аорты и ВБА. Силу сокращений сосудистых сегментов измеряли с помощью датчика силы FORT-10 (WPI, США), работающего в изометрическом режиме. Информация от датчика поступала в блок Labmaster (усилитель + аналого-цифровой преобразователь, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, РФ) и затем в компьютер. Первичная обработка данных осуществлялась программой Labmaster и Microsoft Excel.

После определения эталонной сократительной реакции сосудистых сегментов в растворе, содержащем 100 мМ KCl, сосуды на протяжении 30 мин омывали физиологическим раствором. Наличие неповрежденного эндотелия в сосудистых препаратах подтверждали, наблюдая реакцию релаксации сосудистых сегментов, предварительно сокращенных фенилэфрином, на ацетилхолин [21]. У части препаратов

эндотелий удаляли механически. С целью оценки влияния высокосолевого диеты на тонус покоя и ремоделирование стенки аорты и ВБА, силу сокращений сосудистых сегментов измеряли после 20-минутной перфузии бескальциевым солевым раствором, содержащем 2 мМ EGTA.

В дальнейшем схема проведения эксперимента была такова: после измерения напряжения сегментов аорты и ВБА в гиперкалиевом и бескальциевом растворах сосудистые сегменты промывали на протяжении 30 мин физиологическим раствором. Затем в омывающий раствор вводили фенилэфрин, phenylephrine hydrochloride (PHE, 10^{-5} М) и после выхода сократительной реакции на плато для определения эндотелий-зависимой релаксации в раствор добавляли ацетилхолин, acetylcholine chloride, (ACh) в различных концентрациях и оценивали величину релаксации. Для идентификации продуцируемых эндотелием вазодилататоров использовали различные ингибиторы и блокаторы: ингибитор эндотелиальной NO-синтазы – L-N⁵-(1-Iminoethyl) ornithine, dihydrochloride (L-NIO, 10^{-5} М); ингибитор циклооксигеназы – диклофенак, diclofenac sodium salt (DF, 5×10^{-6} М); неспецифический блокатор K⁺-каналов – тетраэтиламмония хлорид, tetraethylammonium chloride (TEA, 10^{-3} М); блокатор Ca²⁺-активируемых K⁺-каналов промежуточной проводимости – TRAM-34 (10^{-5} М); блокатор Ca²⁺-активируемых K⁺-каналов малой проводимости – апамин (Ара, 10^{-6} М); ингибитор цистатионин-γ-лиазы – пропаргилглицин, DL-proprargylglycine (PPG, 10^{-4} М). Для связывания остаточного Ca²⁺ в бескальциевом растворе добавляли ЭГТА (Ethylene glycol-bis(2-aminoethylether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid, 2×10^{-3} М).

Все химические вещества были приобретены у Sigma-Aldrich (США). Ингибиторы и блокаторы добавляли в физиологический раствор за 20 мин до применения PHE. Реактивы непосредственно перед экспериментами растворяли в дистиллированной воде в концентрации 10 мМ, затем необходимое количество добавляли в физиологический раствор. Диклофенак и TRAM-34 предварительно растворяли в метаноле (20 мг/мл), и необходимое количество добавляли в физиологический раствор непосредственно перед экспериментом.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью Microsoft Excel и Stat-Soft STATISTICA 6.1.478. Нормальность распределения полученных данных определялась посредством расчетов W-критерия Шапиро–Уилка. Полученные данные представлены в виде средних значений с их стандартной ошибкой ($M \pm SE$). Для установления достоверности различий использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В конце экспериментального периода масса крыс, получавших высокосолевою диету составила 370 ± 32 г ($n = 10$), масса крыс, получавших обычный рацион – 393 ± 21 г ($n = 10$). Систолическое артериальное давление, измеренное в хвостовой артерии манжеточным методом, было: у HS-крыс – 130 ± 10 мм рт. ст., у NS-животных – 129 ± 11 мм рт. ст. Как видно из представленных данных, 3-месячная диета с высоким содержанием соли не оказывала влияния на массу тела и систолическое артериальное давление.

Гиперкалиевый раствор (100 мМ K⁺) приводил к мощному тоническому сокращению сосудистых сегментов. Сила сокращений сосудистых сегментов от HS-крыс в гиперкалиевом растворе не отличались от силы сокращений соответствующих сосудов NS-животных. Применение бескальциевого раствора показало, что сегменты ВБА HS-крыс сохраняют большее остаточное напряжение по сравнению с ВБА NS-крыс. Сила сокращений сегментов аорты HS-крыс в бескальциевом растворе

Таблица 1. Сила сокращений сосудистых сегментов крыс, содержащихся на высокосолевой и стандартной диете в физиологическом, гиперкалиевом (100 мМ) и бескальциевом растворах
Table 1. Contraction force of vascular segments of rats kept on a high-salt and standard diet in physiological, hyperpotassium (100 mM) and calcium-free solutions

Группа Group	Сосуд Vessel	Напряжение покоя, мН Rest tension	Максимальное напряжение (K ⁺ 100 мМ), мН Maximum tension	Напряжение в бескальциевом растворе, мН Tension in a calcium-free solutions
NS	Аорта Aorta	12.7 ± 0.9	25.9 ± 1.4	9.3 ± 0.7
	ВБА SMA	10.5 ± 0.7	28.9 ± 1.6	6.8 ± 0.5
HS	Аорта Aorta	13.5 ± 1.1	28.04 ± 1.6	10.4 ± 0.9
	ВБА SMA	11.4 ± 0.8	30.4 ± 1.7	8.6 ± 0.8*

Результаты представлены в виде средних значений с их стандартной ошибкой ($M \pm SE$).

* различия между сосудами HS- и NS-крыс достоверны: $p < 0.05$.

The results are presented as average values with a standard error. Differences between vessels HS and NS rats are significant: $p < 0.05$.

также была больше по сравнению с NS-крысами, но эта разница оказалась недостоверной (табл. 1). Эти данные свидетельствуют о нарушении механизмов релаксации в сосудах HS-крыс.

После оценки сократительных ответов сосудистых сегментов мы перешли к исследованию их способности к агонист-индуцируемой релаксации. На первом этапе изучали эндотелий-независимые реакции сегментов аорты и ВБА NS- и HS-крыс. После установления стабильного сокращения под действием РНЕ в раствор добавляли нитропруссид натрия (NP, 10^{-5} М) [20]. Под действием NP развивалась выраженная релаксация сосудистых сегментов. Релаксация аорты и ВБА NS-крыс на NP была несколько большей по сравнению с соответствующими сосудистыми сегментами HS-крыс, однако анализ показал, что различия были статистически недостоверными (не показано).

На следующем этапе исследовали эндотелий-зависимую релаксацию сосудистых сегментов. В омывающий раствор вводили АХ в нарастающих концентрациях (10^{-9} – 10^{-5} М). АХ вызывал дозозависимое расслабление предконтрактированных сосудов обеих групп крыс. Усредненные данные этой серии опытов представлены на рис. 1. В этих экспериментах релаксация сегментов аорты и ВБА HS-крыс на АХ в концентрациях $\geq 10^{-7}$ М были слабее по сравнению с релаксацией сосудистых сегментов NS-крыс. Денудированные сосуды не реагировали на введение в раствор АХ в концентрациях 10^{-9} – 10^{-6} М, при этом АХ в концентрации 10^{-5} М вызывал сокращение небольшой амплитуды (не показано). Необходимо отметить, что релаксация сегментов аорты и ВБА HS-крыс на АХ в максимальной концентрации была достоверно меньше по сравнению с релаксацией этих сосудов на NP.

В дальнейшем исследовали механизмы эндотелий-зависимой дилатации сегментов аорты и ВБА HS- и NS-крыс. С этой целью после предварительного сокращения сосудистых сегментов фенилэфрином в раствор вводили АХ и оценивали величину дилатации. Затем после 30-минутного омывания сосудистых сегментов физиологическим раствором вводили ингибитор эндотелиальной NO-синтазы (L-NIO) и диклофенак по отдельности или вместе. Через 20 мин вызывали сокращение сосудистых сегментов фенилэфрином и на этом фоне добавляли АХ. На фоне действия ингибиторов релаксация сосудистых сегментов была значительно меньше по сравнению с эффектом АХ в физиологическом растворе. Данные этих

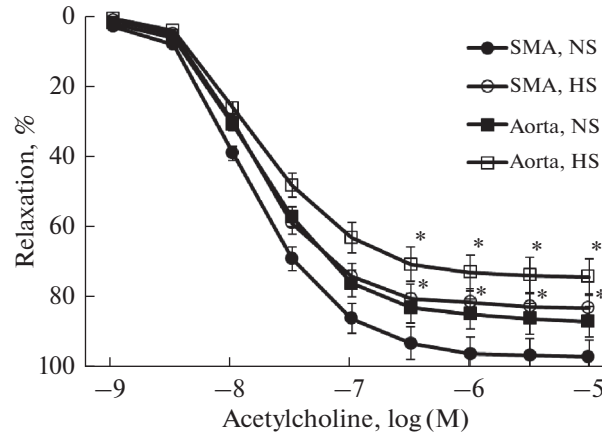


Рис. 1. АХ-индуцируемая релаксация предварительно сокращенных PHE (10^{-5} M) сегментов аорты и верхней брыжеечной артерии (SMA) HS- и NS-крыс. Результаты представлены в % от величины PHE-стимулируемого сокращения в виде среднего значения \pm SE. Различия между соответствующими сосудами HS- и NS-крыс достоверны: * – $p < 0.05$.

Fig. 1. ACh-induced relaxation of pre-contracted PHE (10^{-5} M) segments of the aorta and superior mesenteric artery (SMA) of HS and NS rats. Results are presented as % of PHE-stimulated contraction as mean \pm SE. The differences between the corresponding vessels of HS- and NS-rats are significant: * – $p < 0.05$.

опытов показывают, что основным вазодилататором в исследуемых сосудах NS-крыс является NO (в сегментах аорты NO обеспечивал до 86% АХ-индуцируемой вазорелаксации). Высокосолевая диета ослабляла способность эндотелия к производству NO, в сегментах аорты HS-крыс на долю NO приходилось менее 60% от величины АХ-индуцируемой релаксации. В сегментах ВБА NS-крыс доля не NO-опосредованной релаксации составляла 29%, а в ВБА HS-крыс она возрастала до 47%. Результаты данной серии опытов представлены на рис. 2.

Учитывая важную роль эндотелиальной гиперполяризации в дилатации различных артерий у разных животных и роль Ca^{2+} -активируемых K^{+} -каналов в этом процессе [21], в следующей серии опытов мы использовали различные блокаторы K^{+} -каналов: тетраэтиламмоний как неспецифический блокатор различных K^{+} -каналов, TRAM-34 – блокатор Ca^{2+} -активируемых K^{+} -каналов промежуточной проводимости и апамин – блокатор Ca^{2+} -активируемых K^{+} -каналов малой проводимости. Блокаторы вводили в физиологический раствор за 20 мин до предконтрактирования и последующей АХ-индуцируемой вазорелаксации. При исследовании сегментов аорты HS- и NS-крыс было установлено, что все применяемые нами блокаторы K^{+} -каналов вызывают небольшое уменьшение релаксации сегментов аорты на АХ. В сегментах ВБА NS-крыс, в отличие от аорты, тетраэтиламмоний, TRAM-34 и апамин приводили к выраженному уменьшению релаксации на АХ. Максимальное уменьшение АХ-индуцируемой релаксации сегментов ВБА наблюдалось при применении комбинации блокаторов: TRAM-34 + апамин. В сегментах ВБА HS-крыс снижение АХ-индуцируемой релаксации при применении блокаторов K^{+} -каналов было более выраженным по сравнению с реакциями ВБА NS-крыс (рис. 3).

В последние годы при исследовании механизмов дилатации артерий различных сосудистых регионов значительное внимание уделяется сероводороду (H_2S), который принято считать третьим газотрансмиттером [22]. В заключительной серии

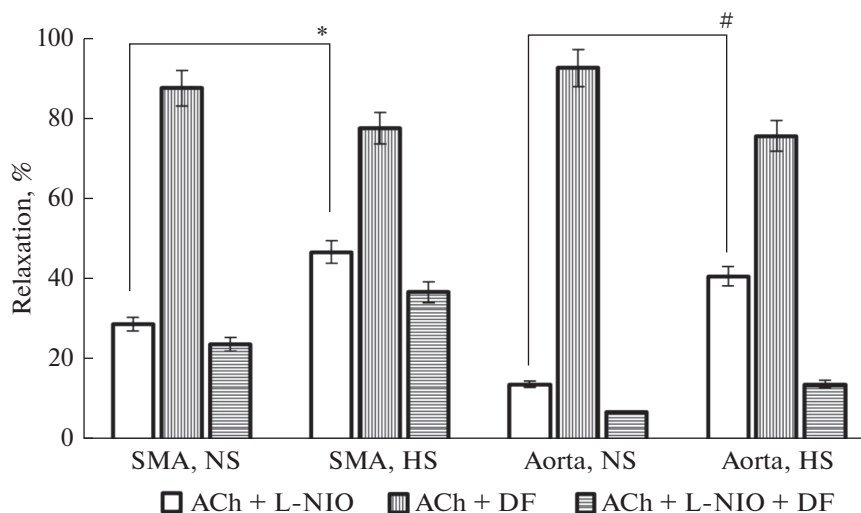


Рис. 2. Релаксация предварительно сокращенных фенилэфрином сегментов аорты и ВБА крыс, получавших высокосолевую диету (HS) и контрольной группы (NS), на АХ на фоне действия ингибитора эндотелиальной NO-синтазы (L-NIO) и диклофенака (DF). Результаты представлены в % от величины АХ-индуцируемой релаксации в виде среднего значения \pm SE. Различия между соответствующими сосудами HS- и NS-крыс достоверны: # – $p < 0.01$, * – $p < 0.05$.

Fig. 2. Relaxation of the segments of the aorta and SMA, previously contracted by phenylephrine, in rats fed a high-salt diet (HS) and control group (NS) on ACh in the presence of an endothelial NO-synthase inhibitor (L-NIO) and diclofenac (DF). Results are presented in % of ACh-induced relaxation as mean \pm SE. The differences between the corresponding vessels of HS and NS rats are significant: # – $p < 0.01$, * – $p < 0.05$.

опытов мы исследовали роль эндогенного H_2S в АХ-индуцируемой релаксации сегментов аорты и ВБА HS- и NS-крыс. С этой целью первоначально оценивали величину релаксации сосудистых сегментов на АХ в физиологическом растворе, затем в растворе, содержащем ингибиторы эндотелиальной NO-синтазы и циклооксигеназы. Поскольку доминирующим ферментом, синтезирующим H_2S в сердечно-сосудистой системе, является цистатионин- γ -лиаза (CSE) [23, 24], в последующем в этот раствор добавляли ингибитор CSE – пропаргилглицин. Введение PPG в раствор, содержащий L-NIO и диклофенак, приводило к достоверному снижению АХ-индуцируемой релаксации. В сегментах ВБА действие PPG сопровождалось более выраженным уменьшением вазорелаксации по сравнению с аортой, в ВБА HS-крыс ингибирующий эффект PPG был достоверно больше по сравнению с ВБА NS-крыс (рис. 4). Эти данные позволяют предположить, что вазорелаксация, вызванная АХ в сегментах аорты и ВБА, опосредуется не только NO и PGI_2 , а в ее развитии принимает участие также H_2S .

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние 20 лет получено множество данных, доказывающих, что потребление пищи с высоким содержанием соли тесно связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от эффекта на артериальное давление [25]. В это же время стало ясным, что у людей высокосолевая диета приводит к функциональному дефициту эндотелия сосудов, который проявляется в ослаблении реакций сосудов на различные вазомоторные раздражители [26].

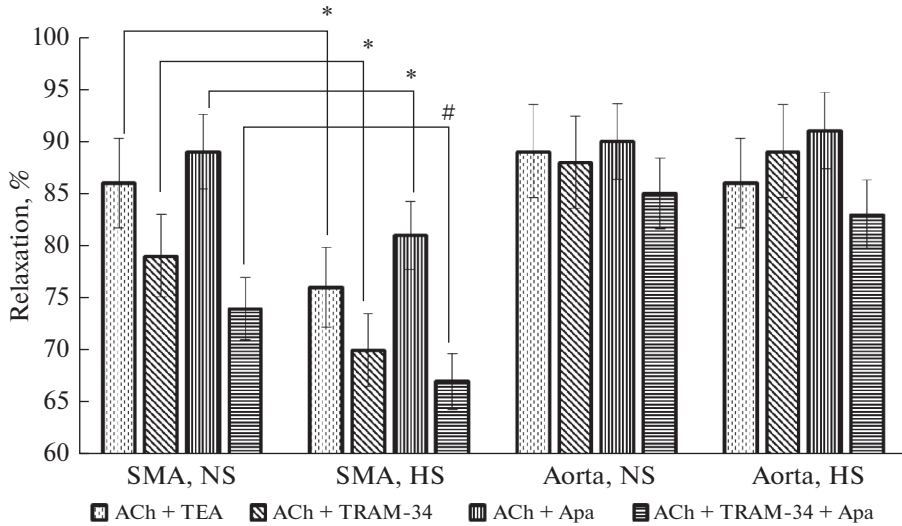


Рис. 3. Релаксация предварительно сокращенных фенилэфрином сегментов аорты и ВБА крыс, получавших высокосолевою диету (HS) и контрольной группы (NS), на ацетилхолин (ACh) на фоне действия блокаторов K^+ -каналов: тетраэтиламмония (TEA), TRAM-34 и апамина (Apa). Результаты представлены в % от величины ACh-индуцируемой релаксации в виде среднего значения \pm SE. Различия между величинами релаксации ВБА HS- и NS-крыс достоверны: # – $p < 0.01$, * – $p < 0.05$.

Fig. 3. Relaxation of the segments of the aorta and SMA, previously contracted by phenylephrine, of rats fed a high-salt diet (HS) and control group (NS) on ACh against the background of the action of K^+ -channel blockers: tetraethylammonium (TEA), TRAM-34 and apamine (Apa). Results are presented in % of ACh-induced relaxation as mean \pm SE. The differences between the values of the relaxation of HS- and NS-rats are significant: # – $p < 0.01$, * – $p < 0.05$.

В экспериментах на животных также было установлено, что высокосолевая диета оказывает негативное влияние на сосуды, при этом, как правило, нарушается процесс вазодилатации [27]. В этих работах при исследовании функционального состояния артерий животных, получавших рацион с избыточным количеством соли, были получены значительно отличающиеся результаты [28–30]. Мы полагаем, что это связано как с разницей объектов исследований (тип артерии, ее локализация и размер, вид животного), так и с многообразием примененных методических приемов и протоколов. Значительно варьировала также продолжительность высокосолевой диеты.

В отличие от других работ на крысах, в которых продолжительность высокосолевой диеты составляла от 3 дней до 4 нед. [28, 31], в нашем исследовании крысы содержались на высокосолевым рационе на протяжении 12 нед., что, по нашему мнению, должно было привести к выраженным изменениям в регуляции сосудистого тонуса. Поскольку в большинстве подобных работ при исследовании артерий как *in vivo*, так и *in vitro* было выявлено нарушение механизмов эндотелий-зависимой вазодилатации, в нашей работе также основное внимание было уделено этой проблеме.

По завершении 12-недельной диеты с 8%-ным содержанием NaCl была определена масса животных и измерено систолическое артериальное давление. Сравнение данных HS- и NS-крыс показало, что высокосолевая диета не оказывала значимого влияния на массу тела животных и систолическое артериальное давление.

При исследовании максимальной силы сокращений сегментов аорты и ВБА HS- и NS-крыс были выявлены минимальные различия, что косвенным образом могло указывать на отсутствие или слабое ремоделирование сосудистой стенки у HS-крыс.

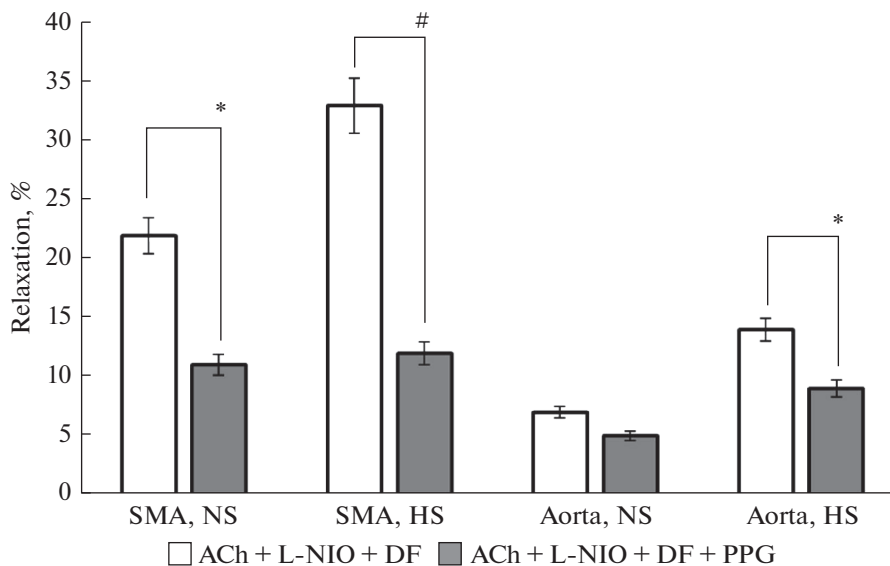


Рис. 4. Релаксация предварительно сокращенных фенилэфрином сегментов аорты и ВБА крыс, получавших высокосолевую диету (HS) и контрольной группы (NS), на АСh на фоне действия ингибитора эндотелиальной NO-синтазы (L-NIO), ингибитора циклооксигеназы диклофенака (DF) и ингибитора цистатионин- γ -лиазы – пропаргилглицина (PPG). Результаты представлены в % от величины АСh-индуцируемой релаксации в виде среднего значения \pm SE. Различия между соответствующими сосудами HS- и NS-крыс достоверны: # – $p < 0.01$, * – $p < 0.05$.

Fig. 4. Relaxation of the segments of the aorta and SMA, previously contracted with phenylephrine, of rats fed a high-salt diet (HS) and control group (NS) on АСh against the background of the action of an endothelial NO synthase inhibitor (L-NIO), a cyclooxygenase inhibitor diclofenac (DF) and a cystathionine γ -lyase – propargylglycine (PPG). Results are presented in % of АСh-induced relaxation as mean \pm SE. The differences between the corresponding vessels of HS- and NS-rats are significant: # – $p < 0.01$, * – $p < 0.05$.

Однако действие бескальциевого раствора продемонстрировало снижение способности стенки сосудов HS-крыс к расслаблению. Максимальные различия между реакциями сосудов HS- и NS-крыс в бескальциевом растворе наблюдались при исследовании сегментов ВБА. Дилаторный эффект АХ на сегменты ВБА HS-крыс также был меньше по сравнению с ВБА NS-крыс. Ранее ремоделирование и снижение реактивности при действии агонистов было выявлено в мелких артериях и артериолах крыс при 4-недельном содержании их на высокосолевой диете [29]. В нашем исследовании сниженный ответ сегментов ВБА при действии бескальциевого раствора может указывать на ремоделирование крупных артерий мышечного типа у крыс, длительное время содержащихся на высокосолевой диете.

Общепризнано, что важнейшим продуцируемым эндотелием вазодилатором является NO [32]. В нашей работе первоначально было проведено исследование с применением экзогенного NO, т.е. оценивалась эндотелий-независимая релаксация сегментов аорты и ВБА. Добавление в омывающий раствор нитропрусида (источник экзогенного NO) показало отсутствие достоверных различий между аналогичными сосудами HS- и NS-крыс. Эти результаты достаточно важны, поскольку свидетельствуют о том, что длительная высокосолевая диета не приводит к нарушению в сосудистых гладкомышечных клетках внутриклеточных сигнальных механизмов, активируемых NO, то есть сохраняется нормальная реактивность гладкомышечных клеток на воздействие NO.

На начальном этапе исследования эндотелий-зависимой релаксации сегментов аорты и ВБА были построены кривые доза—эффект при применении АХ в концентрациях 10^{-9} – 10^{-5} М. Было показано, что при применении АХ в концентрациях $\geq 10^{-7}$ М релаксация сегментов аорты NS крыс составляла более 75%, а ВБА NS-крыс — более 85% от величины РНЕ-стимулируемого сокращения в этих сосудах. Различия в реакциях сосудистых сегментов HS- и NS-крыс при действии АХ в концентрациях $\geq 10^{-7}$ М были достоверными. Анализ данных, полученных при действии нитропрусида и АХ на сосудистые сегменты HS- и NS-крыс, показал, что длительная высокосолевая диета приводит к нарушению продукции эндотелием вазодилататоров в артериях различного типа: как в коллекторных (аорта), так и в артериях распределения (ВБА).

Известно, что в сосудистой стенке в физиологических условиях NO продуцируется эндотелиальными клетками посредством активации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Патогенные факторы (а длительное воздействие высокосолевой диеты можно считать таковым) приводят к экспрессии генов, кодирующих синтез индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в различных клетках, в том числе, и в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [33]. Задачей нашей работы было исследование эндотелий-зависимой регуляции тонуса сосудов, поэтому в нашей работе в качестве ингибитора мы использовали L-NIO, который является селективным ингибитором eNOS. Добавление в физиологический раствор L-NIO приводило к значительному уменьшению релаксации сосудистых сегментов на АХ. Максимальное уменьшение релаксации наблюдалось в сегментах аорты NS-крыс, это свидетельствует о том, что в данном сосуде в физиологических условиях основным эндотелиальным вазодилататором является NO. Сегменты аорты HS-крыс на фоне действия L-NIO демонстрировали меньшее снижение амплитуды АХ-индуцируемой релаксации. Сравнение этих данных указывает на то, что повреждающее действие высокосолевой диеты на эндотелий аорты заключается, в частности, в нарушении функции eNOS.

В сегментах ВБА NS-крыс L-NIO оказывал значительно меньший ингибиторный эффект по сравнению с аортой, что свидетельствует о меньшей роли NO в качестве эндотелиального вазодилататора в этих сосудах. Значительная амплитуда АХ-индуцируемой релаксации на фоне действия L-NIO указывает также на то, что в физиологических условиях эндотелий ВБА наряду с NO продуцирует и другие вазодилататоры. В сегментах ВБА HS-крыс амплитуда релаксации на АХ на фоне действия L-NIO уменьшалась, что подтверждает повреждающее действие высокосолевой диеты на eNOS в этих сосудах.

Поскольку в некоторых сосудах важную роль в вазодилатации выполняют продуцируемые эндотелием простагландины [34], мы провели исследование влияния ингибитора циклооксигеназы — диклофенака на АХ-индуцируемую релаксацию сегментов аорты и ВБА. Диклофенак практически не оказывал влияния на релаксацию аорты и ВБА NS-крыс, что указывает на незначительную роль простаноидов в релаксации этих сосудов в физиологических условиях. Высокосолевая диета изменяла способность эндотелия к синтезу вазодилатирующих простаноидов. У HS-крыс на фоне действия диклофенака наблюдалось достоверное снижение АХ-индуцируемой релаксации сегментов аорты и ВБА, при этом эффект диклофенака был более выражен в ВБА. Эти данные показывают, что длительная высокосолевая диета приводит к активации циклооксигеназы в сосудистой стенке. Поскольку диклофенак ингибирует циклооксигеназу-1 и циклооксигеназу-2, логично предположить, что высокосолевая диета способствует экспрессии генов, ответственных за синтез циклооксигеназы-2 и появлению этого фермента в сосудистой стенке [35], это спо-

способствует образованию значимого количества простаноидов, которые принимают участие в процессах вазодилатации.

Поскольку на фоне совместного применения ингибиторов NO-синтазы и циклооксигеназы не наблюдалось полного ингибирования АХ-индуцируемой релаксации сегментов ВБА NS- и HS-крыс, дальнейшее исследование было посвящено изучению возможной роли фактора эндотелиальной гиперполяризации (EDHF) в процессе вазорелаксации. Химическая природа EDHF до настоящего времени не определена. Полагают, что несколько веществ могут выполнять функцию EDHF: эпоксиэйкозатриеновая кислота, пероксид водорода, K^+ , сероводород [36]. Несмотря на то, что химическая природа EDHF неизвестна, механизм его действия в большей или меньшей степени понятен: эндотелиальная гиперполяризация развивается преимущественно за счет открывания Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов, что приводит к выходу из клеток K^+ и развитию гиперполяризации с последующим расслаблением гладкомышечных клеток [37]. В нашем исследовании мы применяли три блокатора K^+ -каналов: тетраэтиламмоний – неспецифический блокатор K^+ -каналов различного типа, TRAM-34 – селективный блокатор Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов промежуточной проводимости и апамин – селективный блокатор Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов малой проводимости. Применение каждого из указанных блокаторов не приводило к значимым изменениям амплитуды АХ-индуцируемой релаксации сегментов аорты NS- и HS-крыс, что позволяет сделать заключение об отсутствии или крайне слабой эффективности EDHF-опосредованного механизма релаксации в этих сосудах.

В ВБА NS-крыс все три блокатора приводили к уменьшению амплитуды АХ-индуцируемой релаксации. Максимальный эффект оказывала комбинация блокаторов TRAM-34 + апамин. Наиболее интересными оказались данные, полученные при исследовании сегментов сосудов HS-крыс. В ВБА HS-крыс ингибирующий эффект каждого из применяемых нами блокаторов K^+ -каналов был выражен значительно сильнее по сравнению с сосудами NS-крыс. Достоверное уменьшение релаксации сегментов ВБА HS-крыс, вызываемой АХ, наблюдалось при применении каждого из блокаторов, максимальный ингибирующий эффект также выявлялся при применении комбинации блокаторов TRAM-34 + апамин. Данные, полученные в этой серии экспериментов, позволяют сделать вывод о наличии в эндотелии ВБА крыс Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов промежуточной и малой проводимости. Другими словами, в этих сосудах достаточно эффективно функционирует EDHF-опосредованный механизм вазодилатации. Традиционно считается, что EDHF-опосредованный механизм вазодилатации эффективно работает лишь в мелких артериях и артериолах [38], более того, имеются данные, что его эффективность в этих сосудах даже более значима, чем NO-опосредованный механизм [39]. В нескольких работах также было показано участие Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов промежуточной и малой проводимости в агонист-индуцируемой вазорелаксации ВБА крыс [40, 41]. В нашем исследовании получены данные, не только доказывающие наличие Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов промежуточной и малой проводимости в ВБА крыс, но и существенное возрастание их роли в процессах релаксации ВБА у крыс, содержащихся на высокосолевого диете.

В последнее десятилетие при исследовании механизмов вазодилатации большое внимание уделяется третьему газотрансмиттеру – H_2S [42]. Мы провели серию экспериментов с целью определения возможной роли H_2S в АХ-индуцируемой релаксации аорты и ВБА крыс. Известно, что в стенке различных артерий обнаружены разные H_2S -продуцирующие ферменты, в т.ч. цистатионин- γ -лиаза (CSE), цистотионин- β -синтаза и 3-меркаптопируватсульфуртрансфераза. В связи с тем, что

CSE присутствует в стенке большинства изученных сосудов [23, 24], в наших опытах в качестве ингибитора синтеза H_2S мы использовали пропаргилглицин (PPG), добавляя его в раствор, уже содержащий ингибиторы NO-синтазы и циклооксигеназы. Добавление PPG приводило к ослаблению релаксации ВБА NS-крыс. В сегментах ВБА HS-крыс уменьшение амплитуды релаксации было значительно большим по сравнению с ВБА NS-крыс. На релаксацию сегментов аорты NS- и HS-крыс PPG оказывал слабое влияние. Сопоставляя полученные данные с результатами применения блокаторов Ca^{2+} -чувствительных K^+ -каналов (амплитуда ослабления релаксации, ее увеличение у HS-крыс), мы полагаем, что в ВБА крыс Вистар в качестве EDHF (или одного из EDHF) выступает H_2S .

Результаты этого исследования демонстрируют, что длительная высокосолевая диета приводит у крыс к ограничению способности ВБА расслабляться, а также к изменениям реакций артерий на вазодилататоры. Высокосолевая диета вызывает ослабление AX-индуцированной NO-опосредованной релаксации аорты и ВБА крыс, в наибольшей степени это выражено в аорте (рис. 2). В ВБА диета с высоким содержанием соли, ограничивая продукцию эндотелием NO, приводит к возрастанию эффективности EDHF-опосредованного механизма релаксации. По-видимому, подобные изменения эндотелий-зависимой вазодилатации в ВБА крыс являются типичными в артериях мышечного типа при разных видах сосудистой патологии. Хорошо известно, что при патологических состояниях, приводящих к нарушению функции сосудов и сопровождающихся дефицитом NO, компенсаторно возрастает роль EDHF-опосредованного механизма вазодилатации [18, 43]. Результаты данного исследования также показывают, что в ВБА крыс функцию EDHF выполняет H_2S , производство которого возрастает при длительном содержании животных на высокосолевой диете.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

При исследовании были соблюдены все международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных. Настоящая статья не содержит результатов исследований с участием людей в качестве объектов исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-015-00047 и частично – Государственной программы Российской Федерации 47_110_ДРиОК, тема № 0134-2019-003 (65.2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Elijovich F., Weinberger M.H., Anderson C.A., Appel L.J., Bursztyn M., Cook N.R., Dart R.A., Newton-Cheh C.H., Sacks F.M., Laffer C.L.* Salt sensitivity of blood pressure: A scientific statement from the American Heart Association. American Heart Association Professional and Public Education Committee of the Council on Hypertension; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. *Hypertension*. 68(3): e7–e46. 2016. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000047>
2. *Swenson S.J., Speth R.C., Porter J.P.* Effect of a perinatal high-salt diet on blood pressure control mechanisms in young Sprague-Dawley rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* 286(4): R764-70. 2004. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00492.2003>
3. *Bagrov A.Y., Agalakova N.I., Kashkin V.A., Fedorova O.V.* Endogenous cardiogenic steroids and differential patterns of sodium pump inhibition in NaCl-loaded salt-sensitive and normotensive rats. *Am. J. Hypertens.* 22: 559–563. 2009.
4. *Rust P., Ekmekcioglu C.* Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 956: 61–84. 2017. https://doi.org/10.1007/5584_2016_147

5. *Marketou M.E., Maragkoudakis S., Anastasiou I., Nakou H., Plataki M., Vardas P.E., Parthenakis F.I.* Salt-induced effects on microvascular function: A critical factor in hypertension mediated organ damage. *J. Clin. Hypertens.* 21: 749–757. 2019.
<https://doi.org/10.1111/jch.13535>
6. *Strazzullo P., D'Elia L., Kandala N.B., Cappuccio F.P.* Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *Br. Med. J.* 24. 339: b4567. 2009.
<https://doi.org/10.1136/bmj.b4567>
7. *Barić L., Drenjančević I., Matić A., Stupin M., Kolar L., Mihaljević Z., Lenasi H., Šerić V., Stupin A.* Seven-Day Salt Loading Impairs Microvascular Endothelium-Dependent Vasodilation without Changes in Blood Pressure, Body Composition and Fluid Status in Healthy Young Humans. *Kidney Blood Press Res.* 44(4): 835–847. 2019.
<https://doi.org/10.1159/000501747>
8. *Gates P.E., Tanaka H., Hiatt W.R., Seals D.R.* Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension.* 44: 35–41. 2004.
9. *Bagrov A.Y., Lakatta E.G.* The dietary sodium–blood pressure plot “stiffens”. *Hypertension.* 44: 22–24. 2004.
10. *Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A.* Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol.* 25: 932–943. 2005.
11. *Johnson C.P., Baugh R., Wilson C.F., Burns J.* Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J. Clin. Pathol.* 54: 139–145. 2001.
12. *Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H.* Endothelial dysfunction and vascular disease—a 30th anniversary update. *Acta Physiol.* 219: 22–96. 2017.
13. *Zhao Y., Vanhoutte P.M., Leung S.W.* Vascular nitric oxide: beyond eNOS. *J. Pharmacol. Sci.* 129: 83–94. 2015.
14. *Ravarotto V., Simioni F., Pagnin E., Davis P.A., Calo L.A.* Oxidative stress—chronic kidney disease—cardiovascular disease: a vicious circle. *Life Sci.* 210: 125–131. 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.08.067>
15. *Nurkiewicz T.R., Boegehold M.A.* High salt intake reduces endothelium-dependent dilation of mouse arterioles via superoxide anion generated from nitric oxide synthase. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* 292(4): R1550–R1556. 2007.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00703.2006>
16. *Zhu J., Huang T., Lombard J.H.* Effect of high-salt diet on vascular relaxation and oxidative stress in mesenteric resistance arteries. *J. Vasc. Res.* 44(5): 382–390. 2007.
<https://doi.org/10.1159/000102955>
17. *Lenda D.M., Sauls B.A., Boegehold M.A.* Reactive oxygen species may contribute to reduced endothelium-dependent dilation in rats fed high salt. *Am. J. Physiol.* 279: H7–H14. 2000.
18. *Feletou M., Vanhoutte P.M.* EDHF: an update. *Clin. Sci. (Lond).* 117: 139–155. 2009.
<https://doi.org/10.1042/CS20090096>
19. *Kanagy N.L., Szabo C., Papapetropoulos A.* Vascular biology of hydrogen sulfide. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 312(5): C537–C549. 2017.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00329.2016>
20. *Nyborg N.C., Baandrup U., Mikkelsen E.O., Mulvany M.J.* Active, passive and myogenic characteristics of isolated rat intramural coronary resistance arteries. *Pflügers Ugers Arch.* 410: 664–670. 1987.
21. *Garland C.J., Dora K.A.* EDH: endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signaling. *Acta Physiol. (Oxf).* 219(1): 152–161. 2017.
<https://doi.org/10.1111/apha.12649>
22. *Wagner F., Asfar P., Calzia E., Radermacher P., Szabó C.* Bench-to-bedside review: Hydrogen sulfide—the third gaseous transmitter: applications for critical care. *Crit. Care.* 13(3): 213. 2009.
<https://doi.org/10.1186/cc7700>
23. *Polhemus D.J., Lefer D.J.* Emergence of hydrogen sulfide as an endogenous gaseous signaling molecule in cardiovascular disease. *Circ. Res.* 114: 730–737. 2014.
24. *Kolluru G.K., Bir S.C., Yuan S., Shen X., Pardue S., Wang R., Kevil C.G.* Cystathionine γ -lyase regulates arteriogenesis through NO-dependent monocyte recruitment. *Cardiovasc. Res.* 107(4): 590–600. 2015.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvv198>
25. *Tuomilehto J., Jousilahti P., Rastenyte D., Moltchanov V., Tanskanen A., Pietinen P., Nissinen A.* Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet.* 357: 848–851. 2001.
26. *Takase H., Sugiura T., Kimura G., Ohte N., Dohi Y.* Dietary Sodium Consumption Predicts Future Blood Pressure and Incident Hypertension in the Japanese Normotensive General Popu-

- lation. *J. Am. Heart Assoc.* 29. 4(8): e001959. 2015.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001959>
27. *Boegehold M.A.* The effect of high salt intake on endothelial function: reduced vascular nitric oxide in the absence of hypertension. *J. Vasc. Res.* 50: 458–467. 2013.
<https://doi.org/10.1159/000355270>
28. *Cavka A., Jukic I., Ali M., Goslawski M., Bian J.T., Wang E., Drenjancevic I., Phillips S.A.* Short-term high salt intake reduces brachial artery and microvascular function in the absence of changes in blood pressure. *J. Hypertens.* 34: 676–684. 2016.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000852>
29. *Cordaillat M., Fort A., Virsolvy A., Elghozi J.L., Richard S., Jover B.* Nitric oxide pathway counteracts enhanced contraction to membrane depolarization in aortic rings of rats on high-sodium diet. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* 292(4): R1557–R1562. 2007.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00624.2006>
30. *Allen L.A., Schmidt J.R., Thompson C.T., Carlson B.E., Beard D.A., Lombard J.H.* High salt diet impairs cerebral blood flow regulation via salt-induced angiotensin II suppression. *Microcirculation.* 26(3): e12518. 2019.
<https://doi.org/10.1111/micc.12518>
31. *Liu Y., Rusch N.J., Lombard J.H.* Loss of endothelium and receptor-mediated dilation in pial arterioles of rats fed a short-term high salt diet. *Hypertension.* 33(2): 686–688. 1999.
<https://doi.org/10.1161/01.hyp.33.2.686>
32. *Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H.* Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiol. (Oxf).* 219(1): 22–96. 2017.
<https://doi.org/10.1111/apha.12646>
33. *Persichini T., Cantoni O., Suzuki H., Colasanti M.* Cross-talk between constitutive and inducible NO synthase: an update. *Antioxid. Redox Signal.* 8(5–6): 949–954. 2006.
<https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.949>
34. *Cavka A., Cosic A., Jukic I., Jelakovic B., Lombard J.H., Phillips S.A., Seric V., Mihaljevic I., Drenjancevic I.* The role of cyclo-oxygenase-1 in high-salt diet-induced microvascular dysfunction in humans. *J. Physiol.* 593(24): 5313–5324. 2015.
<https://doi.org/10.1113/JP271631>
35. *Kido M., Ando K., Onozato M.L., Tojo A., Yoshikawa M., Ogita T., Fujita T.* Protective effect of dietary potassium against vascular injury in salt-sensitive hypertension. *Hypertension.* 51(2): 225–31. 2008.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.098251>
36. *Féletou M., Vanhoutte P.M.* EDHF: an update. *Clin. Sci. (Lond).* 117(4): 139–155. 2009.
<https://doi.org/10.1042/CS20090096>
37. *Féletou M.* Endothelium-Dependent Hyperpolarization and Endothelial Dysfunction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 67(5): 73–87. 2016.
<https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000346>
38. *Garland C.J., Dora K.A.* EDH: endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signalling. *Acta Physiol. (Oxf).* 219(1): 152–161. 2017.
<https://doi.org/10.1111/apha.12649>
39. *Coleman H.A., Tare M., Parkington H.C.* Nonlinear effects of potassium channel blockers on endothelium-dependent hyperpolarization. *Acta Physiol. (Oxf).* 219(1): 324–334. 2017.
<https://doi.org/10.1111/apha.12805>
40. *Ando M., Matsumoto T., Kobayashi S., Iguchi M., Taguchi K., Kobayashi T.* Differential participation of calcium-activated potassium channel in endothelium-dependent hyperpolarization-type relaxation in superior mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 96(8): 839–844. 2018.
<https://doi.org/10.1139/cjpp-2017-0557>
41. *Stankevicius E., Lopez-Valverde V., Rivera L., Hughes A.D., Mulvany M.J., Simonsen U.F.* Combination of Ca²⁺-activated K⁺ channel blockers inhibits acetylcholine-evoked nitric oxide release in rat superior mesenteric artery. *Br. J. Pharmacol.* 149(5): 560–572. 2006.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjpp.0706886>
42. *Cirino G., Vellecco V., Bucci M.* Nitric oxide and hydrogen sulfide: the gasotransmitter paradigm of the vascular system. *Br. J. Pharmacol.* 174(22): 4021–4031. 2017.
<https://doi.org/10.1111/bph.13815>
43. *Bellien J., Thuillez C., Joannides R.* Contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factors to the regulation of vascular tone in humans. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 22(4): 363–377. 2008.
<https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2008.00610.x>

Regulation of Arterial Tone in Rats Fed a Long-Term High-Salt Diet**G. I. Lobov^a and G. T. Ivanova^{a, *}**^a*Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg, Russia***E-mail: ivanovagt@infran.ru*

A high salt diet leads to a decrease in vascular dilatation to agonists, but the vascular mechanisms involved in this process are not extensively studied. A group of male Wistar rats at the age of 3 months was transferred to a diet containing 8% NaCl (HS) for 3 months, while the second group received a diet with a standard salt content (0.34%) (NS). At the end of the experiment, the rats were euthanized and the abdominal aorta and superior mesenteric artery (SMA) were extracted. The vascular segments were placed in a myograph and the acetylcholine (ACh)-induced relaxation of the vascular segments previously contracted with phenylephrine was measured. A high salt diet led to a weakening of the relaxation of SMA in a calcium-free solution. In response to ACh and sodium nitroprusside, a pronounced relaxation of the vascular segments was observed, while the ACh-induced vascular relaxation of HS rats had a lower amplitude. K⁺-channel blockers (TEA, TRAM-34, and apamine) weakened ACh-induced relaxation of the SMA, but not the aorta. In the SMA of HS rats the decrease in relaxation under the action of K⁺-channel blockers was more significant. Inhibition of production of endogenous H₂S also led to a weakening of the relaxation of the SMA segments on ACh. In SMA of HS rats, the degree of weakening of ACh-induced relaxation against the background of propargylglycine was greater than in NS rats. The data obtained in the study shows that a long-term high salt diet leads to a decrease in agonist-induced relaxation of the aorta segments and SMA. The relaxation weakening of the aorta segments and SMA occurs due to a decrease in the production of NO by the endothelium. In the SMA of HS rats, the decrease in NO-mediated relaxation is partially compensated by an increased role of EDHF in ACh-induced relaxation. The results of the study also show that one of the EDHFs in rat SMA is H₂S, the role of which in SMA relaxation increases in HS rats.

Keywords: high salt diet, aorta, superior mesenteric artery, endothelium, nitric oxide, hydrogen sulfide

ЦИТИРОВАТЬ:

Лобов Г.И., Иванова Г.Т. Регуляция тонуса артерий у крыс, длительно получавших высокосолевую диету. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 107(1): 70–84. 2021.

DOI: 10.31857/S0869813921010076

TO CITE THIS ARTICLE:

Lobov G. I., Ivanova G. T. Regulation of arterial tone in rats fed a long-term high-salt diet. 107(1): 70–84. 2021.

DOI: 10.31857/S0869813921010076