

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Гусакова (Рыдченко) Виктория Сергеевна
РОЛЬ ИОННОГО ТРАНСПОРТА В ОБЪЕМ-ЗАВИСИМОЙ
РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫСЫ

03.01.02 – Биофизика

06.06.01 Биологические науки

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Гусакова С. В.

Томск – 2020

Актуальность темы исследования

Патологические состояния, связанные с нарушением сократительных функций гладкомышечных клеток (ГМК), занимают ведущее место в структуре заболеваемости развитых стран мира. На сегодняшний день остается открытым ряд вопросов, касающийся связи изменения клеточного объема и процесса сопряжения возбуждения-сокращения ГМК. Поддержание нормального клеточного объема является важным аспектом функционирования клеток и тканей организма. При изменении объема клетки (набухании или стрикции) происходит нарушение архитектуры ткани и её физиологических функций. Помимо этого, клеточный объем вовлечен в регуляцию пролиферации и роста клеток, некроза, апоптоза, миграции и адгезии клеток, и может регулироваться поглощением и высвобождением метаболитов, ремоделированием цитоскелета, синтезом и деградацией макромолекул, экзоцитозом и секрецией веществ. Определяющую роль в обеспечении электрогенеза ГМК играет ионная проницаемость мембран клеток для ионов Ca^{2+} , K^+ и Na^+ , а также функционирование электро-нейтральных $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ и K^+, Cl^- котранспортеров [Bulley and Jaggar, 2014; Orlov et al., 2016]. Известно, что $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ и K^+, Cl^- котранспортеры, а также объем-чувствительные анионные каналы принимают активное участие в регуляции объема клеток [Arroyo et al., 2013; Akita and Okada, 2014; Kahle et al., 2015; Pedersen et al., 2015, 2016]. Так как данные котранспортеры и анионный канал участвуют в поддержании неравновесного электрохимического потенциала ионов хлора, можно предположить, что объем-чувствительный ионный транспорт может быть вовлечен в регуляцию сократительной активности ГМК [Orlov et al., 2016].

Цель исследования: изучить роль $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорта в объем-зависимых механизмах регуляции сократительной активности гладких мышц легочной артерии крысы.

Задачи исследования:

1. Исследовать динамику механического напряжения гладкомышечных сегментов легочной артерии крысы при активации α_1 -адренергических рецепторов и гиперкалиевой деполяризации мембраны.

2. Изучить сократительную активность гладких мышц легочной артерии в моделях изменения объема клеток (гипоосмотического набухания, гиперосмотической и изоосмотической стрикции).

3. Выявить роль $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорта в сократительных ответах сосудистых гладких мышц на изменения объема клеток.

Научная новизна:

Впервые исследованы сократительные реакции гладких мышц легочной артерии, индуцированных изменениями объема клеток. Установлено, что инкубация сегментов в растворах разной осмолярности приводит к развитию сократительных ответов гладкомышечных клеток. Гиперосмотически-индуцированное сжатие клеток приводит к развитию поддерживаемого воспроизводимого сократительного ответа. Амплитуда сокращений, вызванных гипоосмотическим набуханием, дозозависимо увеличивается при увеличении концентрации сахарозы в инкубационной среде.

Впервые показано, что НКСС участвует в развитии сокращения гладкомышечных сегментов легочной артерии крысы при гиперкалиевой деполяризации мембраны. При блокировании НКСС в условиях гиперосмотической стрикции клеток получены разнонаправленные эффекты, зависящие от концентрации блокатора НКСС буметанида. При моделировании гипоосмотической стрикции гладкомышечных клеток легочной артерии наблюдается сократительный ответ транзиторного характера. Транзиторный характер сокращения может быть связан с активацией НКСС.

Апробация работы.

Основные результаты диссертационной работы были доложены на площадках V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России (Сочи,

2016), Второй молодежной школе-конференции «Молекулярные механизмы регуляции физиологических функций» (Звенигород, 2017), Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ» (Москва, 2017, 2018), XXIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова (Воронеж, 2017), 8th International Congress of Pathophysiology (Bratislava, Slovakia, 2018), XIII Международной научно-технической конференции «Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2018» (Севастополь, 2018), VI Съезду биофизиков России (Сочи, 2019), VII Всероссийской школе-конференции по физиологии и патологии кровообращения (Москва, 2020).

ВЫВОДЫ

1. При гиперкалиевой деполяризации мембраны гладкомышечных клеток легочной артерии крысы и активации α_1 -адренергических рецепторов наблюдаются сократительные ответы, амплитуда которых возрастает с увеличением концентрации КСI и фенилэфрина в растворе.

2. Изменение объема сосудистых гладкомышечных клеток при гипоосмотическом набухании, гипер- и изоосмотической стрикции ведет к развитию сократительных реакций гладкомышечных сегментов легочной артерии крысы. Гиперосмотические растворы приводят к развитию поддерживаемого сокращения. При гипоосмотическом набухании и изоосмотической стрикции сокращение имеет транзиторный характер.

3. Одним из механизмов объем-зависимой регуляции сократительной активности гладких мышц легочной артерии является активация $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ котранспорта. При гиперкалиевой деполяризации мембраны, активации α_1 -адренергических рецепторов и гипоосмотической стрикции на фоне буметанида сократительная активность гладкомышечных сегментов крысы снижается. При действии буметанида на сокращение, вызванное гиперосмотическим раствором, наблюдается разнонаправленные реакции, зависящие от концентрации буметанида и времени предобработки. При изоосмотической стрикции клеток буметанид вызывает увеличение

амплитуды сократительного ответа, а также устраняет транзиторный характер сократительного ответа.