

Роль цАМФ-зависимой сигнальной системы в регуляции электрических и сократительных свойств гладких мышц мочеоточника морской свинки при гипоксии

Ковалев И.В.¹, Бирулина Ю.Г.¹, Гусакова С.В.¹, Носарев А.В.^{1,2}, Смаглий Л.В.¹, Петрова И.В.¹, Рыдченко В.С.¹, Лещева А.А.¹, Медведев М.А.¹, Суханова Г.А.¹, Васильев В.Н.¹

¹ *Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2/7*

² *Научный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 2*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение механизмов регуляции электрической активности и механического напряжения гладкомышечных клеток (ГМК) мочеоточника морской свинки, опосредованных циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ), при гипоксии.

Материалы и методы. Методом двойного сахарозного моста исследовано действие изопреналина (100 мкМ), форсколина (1 мкМ), 3-изобутил-1-метилксантина (ИБМХ, 100 мкМ), тетраэтиламония хлорида (ТЭА, 5 мкМ) на электрические свойства и сокращения гладкомышечных полосок мочеоточника морской свинки в условиях нормоксии и гипоксии. Гипоксические условия моделировали путем помещения ГМК в гипоксигенированный раствор Кребса, содержащий (10,0 ± 0,2) об. % кислорода.

Результаты. Увеличение внутриклеточного уровня цАМФ, вызванное стимулятором β-адренорецепторов изопреналином, активацией аденилатциклазы форсколином, неселективным ингибитором фосфодиэстеразы ИБМХ, подавляло электрическую и сократительную активность ГМК мочеоточника морской свинки. Снижение уровня кислорода в омывающем полоски растворе приводило к увеличению амплитуды потенциала действия и величины сокращения гладких мышц мочеоточника. На фоне возрастания внутриклеточного уровня цАМФ активирующее влияние гипоксии на гладкомышечные сегменты снижалось. Угнетение калиевой проводимости мембраны ГМК мочеоточника при помощи ТЭА в условиях нормоксии подавляло цАМФ-зависимые процессы, индуцированные форсколином в ГМК, но при гипоксии, наоборот, вызывало потенцирование активирующего влияния на электрическую и сократительную активность гладкомышечных сегментов морской свинки.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении цАМФ-зависимой сигнальной системы в эффекты гипоксии на электрическую и сократительную активность ГМК мочеоточника. Модуляция внутриклеточного уровня цАМФ нивелировала активирующее и констрикторное влияние гипоксии на гладкие мышцы мочеоточника, вызванное увеличением калиевой проводимости мембраны мышечных клеток, чем способствовала адаптации их к условиям среды.

Ключевые слова: гладкие мышцы, циклический аденозинмонофосфат, аденилатциклаза, гипоксия, ионные каналы.

Конфликт интересов. Авторы гарантируют отсутствие потенциальных и явных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (научные проекты № 16-34-00419 и № 18-315-00296/18).

✉ Ковалев Игорь Викторович, e-mail: kovalew@mail.ru.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 4995 от 27.10.2016).

Для цитирования: Ковалев И.В., Бирулина Ю.Г., Гусакова С.В., Носарев А.В., Смаглий Л.В., Петрова И.В., Рыдченко В.С., Лещева А.А., Медведев М.А., Суханова Г.А., Васильев В.Н. Роль ЦАМФ-зависимой сигнальной системы в регуляции электрических и сократительных свойств гладких мышц мочеточника морской свинки при гипоксии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (2): 99–106. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-99-106>.

УДК 591.462.1:591.185.23:591.12.05

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-99-106>

The role of cAMP-dependent signaling systems in regulation of electrical and contractile properties of smooth muscles of the ureter in hypoxia in guinea pigs

Kovalev I.V.¹, Birulina J.G.¹, Gusakova S.V.¹, Nosarev A.V.^{1,2}, Smagliy L.V.¹, Petrova I.V.¹, Rydchenko V.S.¹, Leshcheva A.A.¹, Medvedev M.A.¹, Suhanova G.A.¹, Vasiliyev V.N.¹

¹ Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moskov Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)
2, Lenina Av., Tomsk, 634028, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the features of regulating the electrical activity and mechanical tension of smooth muscle cells (SMCs) of the guinea pig ureter as modulated by cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in hypoxia.

Materials and methods. The effects of isoprenaline (100 μ M), forskolin (1 μ M), 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX, 100 μ M) and tetraethylammonium chloride (TEA, 5 μ M) on the contractile and electrical properties of isolated smooth muscle segments of the guinea pig ureter in normoxia and hypoxia were measured by the double sucrose bridge. Hypoxic conditions were created by placing the SMCs in Krebs solution containing (10.0 \pm 0.2) vol. % O₂.

Results. It was found that an increase in the intracellular cAMP level caused by isoprenaline, the β -adrenergic receptor agonist, and activation of adenylate cyclase by forskolin, an inhibitor of phosphodiesterase IBMX, caused a decrease in the electrical and constrictor properties of the SMCs in the guinea pig ureter. The decrease in the level of oxygen in the perfusion solution resulted in the increase in the action potential amplitude and contraction of smooth muscles from the ureter. With an increase in the intracellular cAMP level, the activating effect of hypoxia on smooth muscle segments decreased. Inhibition of potassium conductivity of the ureteral SMCs with TEA in normoxia suppressed the cAMP-dependent processes induced by forskolin, whereas in hypoxia it caused the potentiation of an activating effect on the electrical activity and contractions of smooth muscle segments.

Conclusion. Thus, the results suggest the involvement of cAMP-dependent signaling system in the influence of hypoxia on the electrical and contractile properties of ureteral SMCs. Modification of the intracellular cAMP level reduced the stimulatory effect of hypoxia on the smooth muscle strips of the ureter caused by increase in the ionic conductivity of the membrane and contributed to their adaptation to environmental conditions.

Key words: smooth muscles, cyclic adenosine monophosphate, adenylate cyclase, hypoxia, ion channels.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) (research projects No. 16-34-00419 and No. 18-315-00296\18).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the ethics committee at SSMU (Protocol No. 4995 of 27.10.2016).

For citation: Kovalev I.V., Birulina J.G., Gusakova S.V., Nosarev A.V., Smaglyi L.V., Petrova I.V., Rydchenko V.S., Leshcheva A.A., Medvedev M.A., Suhanova G.A., Vasiliyev V.N. The role of CAMP-dependent signaling systems in regulation of electrical and contractile properties of smooth muscles of the ureter in hypoxia in guinea pigs. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (2): 99–106. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-99–106>.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из вторичных посредников сигнальной функции в гладкомышечных клетках (ГМК) является циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) [1]. Это обусловлено, во-первых, тем, что цАМФ образуется мембраносвязанным ферментом аденилатциклазой (АЦ), активность которого отражает регуляторное влияние различных лиганд-зависимых процессов на ГМК, а во-вторых, эффекторные системы цАМФ-зависимых протеинкиназ являются функциональными антагонистами кальция (Ca^{2+}). Известно несколько механизмов реализации эффектов цАМФ в ГМК. С одной стороны, показано участие цАМФ в активации калиевой проводимости мембраны ГМК [2]. С другой стороны, цАМФ-зависимая сигнализация оказывает непосредственное влияние на механизмы регуляции кальциевого гомеостаза в гладких мышцах через влияние на процессы поступления и удаления ионов Ca^{2+} в ГМК [3].

Несомненно, представленная система взаимоотношений Ca^{2+} и цАМФ является ключевой, но и она не всегда может служить основным критерием оценки последствий влияния лиганд-зависимых отношений на сократительные свойства ГМК, в том числе в условиях патологического процесса [4, 5]. Поскольку нельзя исключить дополнительное вмешательство в процесс сопряжения возбуждения – сокращения ГМК иных внутриклеточных регуляторных каскадов, а также специфичность сигнальной функции в некоторых гладких мышцах. Примером этого могут служить ГМК мочеточника морской свинки, в которых ранее была отмечена особенность оперирования сигнальных путей и установлено усиление сократительных ответов этих гладких мышц в гипоксических условиях [6]. Это не исключает возможность того, что снижение парциального напряжения кислорода в мышечных клетках может вызывать нарушения механизмов трансдукции сигналов, опосредованных циклическими нуклеотидами, что повлечет изменение функции клеток [7].

Цель данной работы – изучение механизмов цАМФ-зависимой регуляции электрической и сократительной активности гладкой мускулатуры мочеточника при гипоксии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом изучения являлись изолированные гладкомышечные препараты мочеточника морских свинок, которых умерщвляли методом цервикальной дислокации с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

Для одновременного раздражения и регистрации электрических и сократительных параметров полосок ГМК использовали метод двойного сахарозного моста. Теоретической основой использования этой методики для исследования ГМК являются кабельные свойства гладкой мышцы. В качестве изолирующего осмолита использовали изотонический 0,3 М раствор сахарозы. Подготовленные гладкомышечные сегменты с удаленной адвентицией закрепляли в камере установки и отмывали физиологическим раствором Кребса (120,4 мМ) в течение 40–45 мин при 37 °С, рН 7,35–7,4 до начала эксперимента. Электрические потенциалы оценивали с помощью неполяризующихся регистрирующих электродов. Сократительную активность гладкомышечных сегментов фиксировали в изометрическом режиме. Полученные сигналы записывали и анализировали с применением программы LGraph2 (Л-КАРД, Россия). Во время проведения исследования оценивали значения параметров потенциала действия (ПД) (амплитуда, длительность плато) и амплитуду механического напряжения ГМК при действии деполяризующего стимула и биологически активных веществ в солевом растворе Кребса и его модификациях.

Гипооксигенированные растворы получали путем пропускания через них газообразного азота в течение 10 мин. Уровень кислорода в растворах не превышал ($10,0 \pm 0,5$) об. % и регистрировался

специализированным оксиметром HI 9146-04 (HANNA, Германия).

Исследовали действие следующих реагентов: 3-изобутил-1-метилксантин (ИВМХ), изопреналин, тетраэтиламмония хлорид (ТЭА), форсколин (Sigma-Aldrich, США).

Статистическую значимость различий количественных показателей оценивали при помощи *U*-критерия Манна – Уитни и *T*-критерия Вилкоксона в программе IBM SPSS Statistics 21. Результаты представлены в виде медианы, межквартильного интервала *Me* (Q_1-Q_3). Различия между выборками считали статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для усиления активности аденилатциклазной системы производили воздействие на каскад ферментов, осуществляющих проведение многих внеклеточных регуляторных сигналов, вызываемых различными лиганд-рецепторными физиоло-

гическими влияниями. Известно, что связывание с мембранными адренорецепторами неселективного β -адреномиметика изопреналина приводит к активации АЦ и увеличению концентрации цАМФ внутри клетки [1].

Добавление изопреналина (100 мкМ) в нормоксический раствор Кребса статистически значимо подавляло электрическую и сократительную активность ГМК (табл. 1). Установлено, что в ответ на гипоксию происходило увеличение амплитуды ПД до 103,7 (98,7–111,3)%, длительности плато ПД – 108,4 (90,6–113,1)%, амплитуды сокращения – 123,7 (95,1–130,4)% ($n = 9, p < 0,05$) гладкомышечных сегментов мочеточника, соответственно, от контрольных параметров в нормоксическом растворе Кребса. При этом снижение кислорода в омывающем сегменты растворе на фоне действия активатора β -адренорецепторов сопровождалось уменьшением стимулирующего воздействия на величину ПД и сокращения препаратов мочеточника морской свинки.

Таблица 1
Table 1

Влияние изопреналина электрические и сократительные свойства гладких мышц мочеточника в условиях гипоксии, <i>Me</i> (Q_1-Q_3)			
The effect of isoprenaline on the electrical and contractile properties of SMCs of the ureter in hypoxia, <i>Me</i> (Q_1-Q_3)			
Показатель Characteristic	Амплитуда ПД, % AP amplitude, %	Длительность плато ПД, % AP plateau duration, %	Амплитуда сокращения, % Contraction amplitude, %
Контроль, $n = 12$ Control, $n = 12$	100	100	100
+ Изопреналин (100 мкМ), $n = 12$ + Isoprenaline (100 μ M), $n = 12$	82,28* (71,45–100,85)	85,2* (77,95–101,35)	91,1* (84,8–96,3)
Гипоксия, $n = 9$ Hypoxia, $n = 9$	5 мин 5 min	103,17* (99,5–107,01)	100# (94,23–104,47)
	10 мин 10 min	97,72# (102,18–109,09)	97,38# (87,25–102,35)

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем, # $p < 0,05$ по сравнению с гипоксией в отсутствии активатора (здесь и в табл. 2).

* $p < 0.05$ as opposed to the control, # $p < 0.05$ as opposed to hypoxia in the activator-free solution (here and in the table 2).

Непосредственным и достаточно специфическим активатором цАМФ-зависимых процессов в клетке является форсколин, способный прямо стимулировать АЦ [2, 3]. Действие форсколина (1 мкМ) в нормоксическом растворе Кребса вызывало снижение амплитуды и длительности плато ПД, амплитуды сокращения гладкомышечных препаратов мочеточника. При этом на фоне стимуляции АЦ форсколином наблюдался активирующий эффект гипоксии на показатели амплитуды сокращения и параметры ПД, но прирост их был

статистически значимо меньший, чем в отсутствии активатора АЦ (табл. 2).

Ранее было показано, что на фоне блокирования калиевых каналов неселективным блокатором ТЭА (5 мМ) происходит усиление активирующего и констрикторного действия гипоксии на ГМК мочеточника морской свинки [8]. Поэтому для того, чтобы исключить влияние калиевой проводимости мембраны ГМК мочеточника на цАМФ-опосредованные эффекты гипоксии, гладкомышечные сегменты подвергали действию ТЭА.

Влияние форсколина на электрические параметры и механическое напряжение гладких мышц мочеточника при гипоксии, $Me (Q_1-Q_3)$
The effect of forskolin on the electrical parameters and mechanical tension of the smooth muscle strips of the ureter in hypoxia, $Me (Q_1-Q_3)$

Показатель Characteristic		Амплитуда ПД, % AP amplitude, %	Длительность плато ПД, % AP plateau duration, %	Амплитуда сокращения, % Contraction amplitude, %
Контроль, $n = 8$ Control, $n = 8$		100	100	100
+ Форсколин (1 мкМ), $n = 8$ + Forskolin (1 μ M), $n = 8$		92,5* (80,56–103,7)	83,24* (62,4–90,7)	76,84* (66,5–87,2)
Гипоксия, $n = 8$ Hypoxia, $n = 8$	5 мин 5 min	96,02# (90,63–103,72)	94,78*# (79,9–111,63)	86,73*# (74,43–96,67)
	10 мин 10 min	95,7*# (83,1–111,8)	92,7# (85,5–114,6)	89,57*# (79,49–98,56)

При угнетении калиевой проводимости мембраны ГМК мочеточника морской свинки и подавлении калий-зависимого влияния форсколина на параметры электрической и сократительной активности гладкомышечных сегментов наблюдалось дополнительное активирующее действие гипоксии (рис. 1).

Неселективный ингибитор фосфодиэстераз IBMX, как известно, вызывает увеличение концентрации циклических нуклеотидов в ГМК [9, 10]. При добавлении IBMX (100 мкМ) в нормоксический раствор Кребса наблюдалось угнете-

ние электрических и сократительных параметров гладкомышечных препаратов мочеточника: амплитуда сокращения составила 78,12 (62,5–96,55)%, амплитуда ПД – 84,32 (70,2–98,31)%, длительность плато ПД – 79,91 (66,35–96,47)% ($n = 12$, $p < 0,05$), что соответствует контролю в нормоксическом растворе Кребса. В условиях гипоксии IBMX также сохранял свой угнетающий эффект на параметры ПД и амплитуду сокращения ГМК мочеточника, однако он был статистически значимо меньшим, чем в нормоксическом растворе (рис. 2).

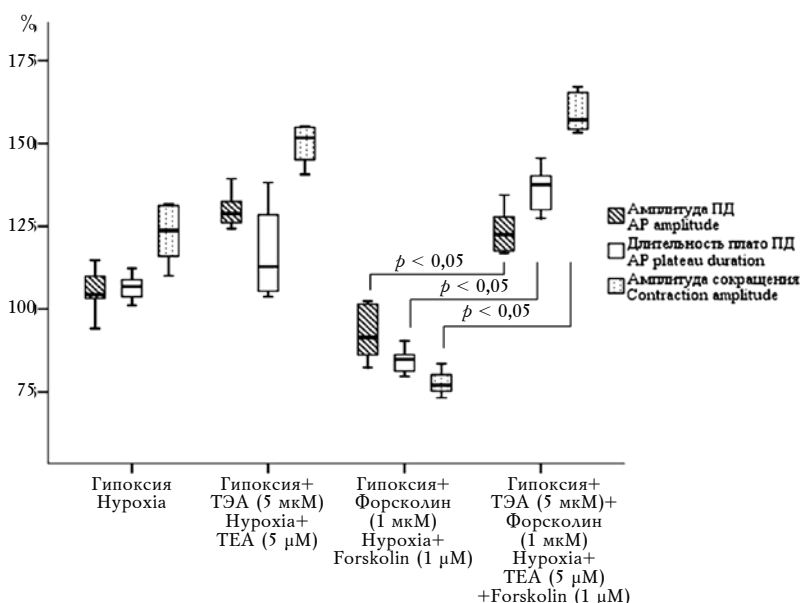


Рис. 1. Модуляция параметров электрической и сократительной активности гладких мышц мочеточника морской свинки при действии тетраэтиламмония (ТЭА) и форсколина в условиях гипоксии: p – уровень значимости различий по сравнению с параметрами в группе «Гипоксия + форсколин (1 мкМ)»

Fig. 1. Modulation of parameters of the electrical and contractile activity of smooth muscles of the guinea pig ureter under the effect of tetraethylammonium (TEA) and forskolin in hypoxia: p – statistical significance as opposed to the parameters in the group “Hypoxia + Forskolin (1 μ M)”

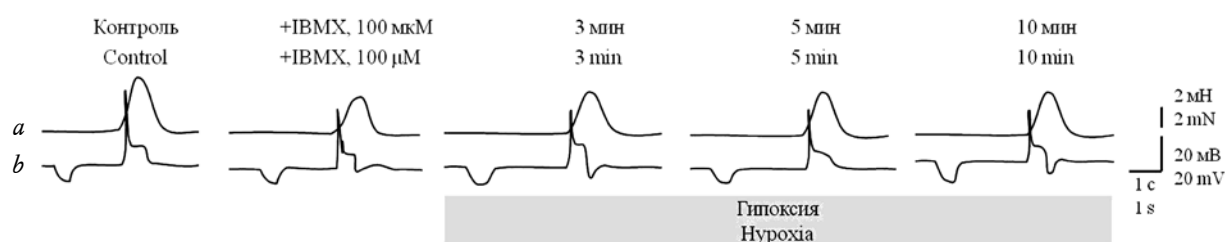


Рис. 2. Воздействие IBMX на потенциал действия (a) и механическое напряжение (b) изолированных сегментов мочеточника морской свинки в условиях гипоксии: справа – калибровочный сигнал и отметка времени

Fig. 2. The influence of IBMX on the action potential (a) and mechanical tension (b) of the isolated segments of the guinea pig ureter in hypoxia: right arrow key – calibration signal and time stamp

Таким образом, угнетение активности фосфо-диэстераз циклических нуклеотидов статистически достоверно подавляет активирующее воздействие гипоксии на показатели сократительной и электрической активности сегментов мочеточника морской свинки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование молекулярных механизмов регуляции сопряжения возбуждения-сокращения в гладких мышцах в физиологических и патологических условиях является основой для формирования представления о работе ГМК и, следовательно, двигательной функции висцеральных органов. В настоящем исследовании проводилось изучение роли цАМФ-зависимой сигнальной системы в регуляции электрических и сократительных свойств ГМК мочеточника при гипоксии.

Полученные результаты свидетельствуют, что активация аденилатциклазной системы посредством β -адреномиметика, форсколина, IBMX с последующим увеличением внутриклеточного содержания цАМФ приводят к подавлению активирующего действия гипоксии на параметры электрической и, в большей степени, констрикторной активности ГМК мочеточника морской свинки. Согласно литературным данным, активация цАМФ-зависимого сигнального пути, с одной стороны, связана с повышением калиевой проводимости мембраны гладких мышц [2], а с другой – уменьшением цитоплазматической концентрации ионов Ca^{2+} вследствие активации кальциевых насосов плазмалеммы, саркоплазматического ретикулума и (или) натрий-кальциевого обмена в ГМК [3, 11].

На фоне подавления калиевой проводимости мембраны ГМК, как одной из ключевых эффекторных мишеней цАМФ-зависимого сигнального пути, неселективным блокатором ТЭА активирующее действие гипоксии не только сохранялось, но и статистически достоверно увеличивалось.

По-видимому, в условиях гипоксии дополнительное угнетение калиевых каналов приводит к инвертированию цАМФ-зависимых процессов [8]. Наличие подобных изменений может быть также обусловлено и включением дополнительных механизмов регуляции сопряжения возбуждения-сокращения в гладких мышцах, направленных на деполяризацию мембраны ГМК мочеточника морской свинки и поддержание констрикции, вероятно, опосредованных изменением хлорной проводимости мембраны ГМК мочеточника [12].

Наблюдаемые изменения в функционировании цАМФ-зависимой сигнальной системы в условиях гипоксии могут лежать в основе более тонких адаптивных реакций клеток на изменение их оксигенации, затрагивающих процессы транскрипции генов и регуляции ответных реакций клеток на кислородное голодание [13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты влияния гипоксии на электрическую и сократительную активность ГМК мочеточника при модуляции уровня цАМФ позволяют предположить наличие неоднозначной зависимости активности сигнальных систем от парциального давления кислорода. Повышение внутриклеточного уровня цАМФ оказывает релаксирующее и реполяризующее действие на гладкомышечные сегменты, сменяющееся при гипоксии на констрикторное и активирующее, вероятно, за счет подавления калиевой проводимости мембраны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Webb J.G., Yates P.W., Yang Q., Mukhin Y.V., Lanier S.M. Adenylyl cyclase isoforms and signal integration in models of vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 281 (4): H1545– H1552. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.4.H1545.
2. Nelson C.P., Rainbow R.D., Brignell J.L., Perry M.D., Willets J.M., Davies N.W., Standen N.B., Challiss R.A. Prin-

- cipal role of adenylyl cyclase 6 in K⁺ channel regulation and vasodilator signalling in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc. Res.* 2011; 91 (4): 694–702. DOI: 10.1093/cvr/cvr137.
3. Thorneloe K.S., Nelson M.T. Ion channels in smooth muscle: regulators of intracellular calcium and contractility. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2005; 83 (3): 215–242. DOI: 10.1139/y05-016.
 4. Barman S.A., Zhu S., White R.E. Hypoxia modulates cyclic AMP activation of BKCa channels in rat pulmonary arterial smooth muscle. *Lung.* 2005; 183 (5): 353–361. DOI: 10.1007/s00408-005-2547-2.
 5. Almohanna A.M., Wray S. Hypoxic conditioning in blood vessels and smooth muscle tissues: effects on function, mechanisms, and unknowns. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018; 315 (4): H756–H770. DOI: 10.1152/ajpheart.00725.2017.
 6. Ковалев И.В., Попов А.Г., Баскаков М.Б., Миноченко И.Л., Килин А.А., Бородин Ю.Л., Анфиногенова Я.Д., Капилевич Л.В., Медведев М.А. Влияние ингибиторов фосфодиэстераз циклических нуклеотидов на электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2002; 133 (1): 47–50. [Kovalev I.V., Popov A.G., Baskakov M.B., Minochenko I.L., Kilin A.A., Borodin Yu.L., Anfinogenova Ya.D., Kapilevich L.V., Medvedev M.A. Effect of inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterases on the electrical and contractile activity of smooth muscle cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2002; 133 (1): 47–50 (in Russ.)]. DOI: 10.1023/A:1015196125469.
 7. Chan C.K., Vanhoutte P.M. Hypoxia, vascular smooth muscles and endothelium. *Acta Pharmacol. Sin. B.* 2013; 3 (1): 1–7. DOI: 10.1016/j.apsb.2012.12.007.
 8. Ковалев И.В., Бирулина Ю.Г., Гусакова С.В., Смаглий Л.В., Петрова И.В., Носарев А.В., Медведев М.А., Орлов С.Н. Влияние гипоксии на электрические и сократительные свойства гладких мышц мочеоточника морской свинки. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (3): 48–54. [Kovalev I.V., Birulina Y.G., Gusakova S.V., Smagliy L.V., Nosarev A.V., Petrova I.V., Medvedev M.A., Orlov S.N. The effect of hypoxia on electrical and contractile properties of smooth muscles of the guinea pig ureter. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (3): 48–54 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-3-48-54.
 9. Hasan A.U., Kittikulsuth W., Yamaguchi F., Musarrat Ansary T., Rahman A., Shibayama Y., Nakano D., Hitomi H. Tokuda M., Nishiyama A. IBMX protects human proximal tubular epithelial cells from hypoxic stress through suppressing hypoxia-inducible factor-1 α expression. *Exp. Cell. Res.* 2017; 358 (2): 343–351. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.07.007.
 10. Rybalkin S.D., Yan C., Bornfeldt K.E., Beavo J.A. Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. *Circ. Res.* 2003; 93 (4): 280–291. DOI: 10.1161/01.RES.0000087541.15600.2B.
 11. Nunes A.R., Batuca J.R., Monteiro E.C. Acute hypoxia modifies cAMP levels induced by inhibitors of phosphodiesterase-4 in rat carotid bodies, carotid arteries and superior cervical ganglia. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 159 (2): 353–361. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00534.x.
 12. Robert R., Norez C., Becq F. Disruption of CFTR chloride channel alters mechanical properties and cAMP-dependent Cl⁻ transport of mouse aortic smooth muscle cells. *J. Physiol.* 2005; 568 (Pt 2): 483–495. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.085019.
 13. Sands W.A., Palmer T.M. Regulating gene transcription in response to cyclic AMP elevation. *Cell Signal.* 2008; 20 (3): 460–466. DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.10.005.
 14. Cavadas M.A.S., Cheong A., Taylor C.T. The regulation of transcriptional repression in hypoxia. *Exp. Cell. Res.* 2017; 356 (2): 173–181. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.02.024.

Вклад авторов

Ковалев И.В., Гусакова С.В., Медведев М.А., Суханова Г.А., Васильев В.Н. – проверка интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации. Бирулина Ю.Г. – интерпретация и анализ данных, написание рукописи. Носарев А.В. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи. Смаглий Л.В., Петрова И.В. – обоснование и написание рукописи. Рыдченко В.С., Лещева А.А. – выполнение экспериментальной части исследования, анализ данных.

Сведения об авторах

Ковалев Игорь Викторович, д-р мед. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9269-0170.

Authors contribution

Kovalev I.V., Gusakova S.V., Medvedev M.A., Suhanova G.A., Vasiliyev V.N. – revision of the manuscript for important intellectual content, final approval of the manuscript for publication. Birulina Yu.G. – analysis and interpretation of the data, drafting of the manuscript. Nosarev A.V. – conception and design, justification of the manuscript. Smagliy L.V., Petrova I.V. – justification and drafting of the manuscript. Rydchenko V.S., Leshcheva A.A. – carrying out of the experiments, analysis of the data.

Authors information

Kovalev Igor V., DM, Professor, Division of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9269-0170.

Бирulina Юлия Георгиевна, канд. биол. наук, ассистент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1237-9786.

Гусакова Светлана Валерьевна, д-р мед. наук, зав. кафедрой биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5047-8668.

Носарев Алексей Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ; профессор, Инженерная школа ядерных технологий, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-0119-9707.

Смаглий Людмила Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-5263-027.

Петрова Ирина Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9034-4226.

Рыдченко Виктория Сергеевна, ассистент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-0635-6548.

Лещева Анастасия Александровна, студент, медико-биологический факультет, СибГМУ, г. Томск.

Медведев Михаил Андреевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск.

Суханова Галина Алексеевна, д-р биол. наук, профессор, кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск.

Васильев Владимир Николаевич, д-р биол. наук, профессор, кафедра физической культуры и здоровья, СибГМУ, г. Томск.

(✉) **Ковалев Игорь Викторович**, e-mail: kovalew@mail.ru.

Birulina Julia G., PhD, Assistant, Division of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1237-9786.

Gusakova Svetlana V., DM, Head of the Division of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5047-8668. ORCID iD 0000-0001-5047-8668.

Nosarev Alexey V., DM, Professor, Division of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU; Professor, School of Nuclear Technology, TPU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0119-9707.

Smagliy Lyudmila V., PhD, Associate Professor, Division of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5263-027.

Petrova Irina V., DBSc, Professor, Division of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9034-4226.

Rydchenko Viktoriya S., Assistant, Division of Biophysics and Functional Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0635-6548.

Leshcheva Anastasia A., Student, Medical Biological Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Medvedev Michail A., DM, Professor, Head of the Department Normal Physiology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Suhanova Galina A., DBSc, Professor, Department of Biochemistry, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Vasiliyev Vladimir N., DBSc, Professor, Department of Physical Culture and Health, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Kovalev Igor V.**, e-mail: kovalew@mail.ru.

Received 20.11.2018

Accepted 14.12.2018

Поступила в редакцию 20.11.2018

Подписана в печать 14.12.2018