

Д. О. Дринь¹, М. І. Мельник², І. В. Кізуб²,
О. В. Жолос^{1,3}, А. І. Соловійов²

Функціональна експресія та роль TRPV4-каналів у регуляції тонуусу легеневиx артерій щура

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка

²ДУ «Інститут фармакології та токсикології

Національної академії медичних наук України», м. Київ

³Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України, м. Київ

Ключові слова: іонні канали, канали транз'єнтного рецепторного потенціалу, TRPV4, гладенькі м'язи, легеневиx артерії

Канали транз'єнтного рецепторного потенціалу (transient receptor potential) (TRP-канали) – це велике сімейство сенсорних та рецептор-керованих неселективних кальцій-проникних катіонних каналів, що за своєю чисельністю в клітинах організму ссавців поступаються лише потенціал-залежним калієвим каналам. Ці канали регулюються різноманітними стимулами – фізичними (температурою, тиском, механічними стимулами) і хімічними (ліпідами, вторинними посередниками тощо), що робить їх одними з найважливіших кандидатів на роль полімодальних сенсорів клітини. Як у збудливих, так і незбудливих типах клітин вони виконують такі різноманітні фізіологічні функції, як ноцицепція, відчуття термічного болю, відчуття змін осмолярності, рецептор керований вхід кальцію, секреція, проліферація, міграційний рух клітин, м'язове скорочення, регуляція альвеол, відчуття болю, сприйняття кислого, солодкого та гірко-кого смаку, редокс-сенсору тощо [1–5].

На відміну від більшості представників інших типів іонних каналів, сімейство TRP-каналів прийнято класифікувати за гомологією амінокислотних послідовностей, а не за функціональною активністю та іонною селективністю. Натепер у клітинах ссавців було відкрито близько 30 представників TRP-каналів, що згруповані в шість підродин на основі гомології амінокислотних послідовностей: TRPC ("canonical"),

TRPM ("melastatin"), TRPV ("vanilloid"), TRPA ("ankyrin"), TRPML ("mucolipin"), TRPP ("polycystin"). Усі TRP-канали мають будову, подібну до потенціал-залежних калієвих каналів (K_v), та складаються з 6 трансмембранних сегментів (S1–S6) з внутрішньоклітинними N- і C-кінцями. Між п'ятим (S5) та шостим (S6) сегментом розміщується так звана P-петля і пора каналу. Проте більшість цих каналів не мають зовсім, або мають лише слабку потенціалзалежність, тому що четвертий (S4) сегмент не містить позитивно заряджених амінокислотних залишків, які утворюють сенсор потенціалу K_v -каналів. Функціонально TRP-канали можуть бути як гомо-, так гетеротетрамерами, що складаються з однакових або схожих за будовою TRP-субодиниць [6–10].

Підродина TRPV включає термо- та хемочутливі канали. Вперше експресійно клонований TRPV1-канал було досліджено за допомогою ліганду – алкалоїду капсаїцину, що міститься в червоному перці *Capsicum*. Сьогодні підродина зросла до шістьох представників TRPV1–TRPV6 [11].

Відомо, що TRPV4 регулюють судинний тонус, а чутливість TRPV4 до змін осмолярності важлива при клітинній та тканинній осморегуляції. TRPV4 – це Ca^{2+} та Mg^{2+} -проникний неселективний катіонний канал, який експресований у багатьох тканинах, включаючи нирки, мозок, легені, кровоносні судини, серце, печінку та скелетні м'язи. TRPV4 мають виражену полімодальну регуляцію, тобто ці канали можуть бути активованими такими різноманітними фізичними та хімічними факто-

рами, як знижена осмолярність, тиск, тепло, ендогенні речовини, такі як арахідонова кислота, а також синтетичними сполуками – (N-((1S)-1-[[4-((2S)-2-[[2,4-дигідрофеніл) сульфаніл]аміно]-3-гідроксипропаноіл)-1-піперазиніл]карбоніл)-3-метилбутил)-1-бензотіофен-2-карбоксамід (GSK1016790A). Вони поширені в гіпоталамусі, шкірі та периферичних сенсорних нейронах і тому були запропоновані на роль сенсорів температури в цих органах [12–15].

TRPV4 активуються за показників температури в межах 27–34 °С, отже, при близьких до фізіологічної температури значеннях канали повинні мати виражену спонтанну активність. За біофізичними властивостями проникність для двовалентних катіонів Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} у TRPV4-каналів майже однакова, але за фізіологічних умов Ca^{2+} є основним іоном, що транспортується через канал [12–15].

Сьогодні роль ванілоїдного типу TRP-каналів у функціонуванні судинної тканини досліджена недостатньо, хоча відбувається швидке накопичення даних, які свідчать про їхню важливу роль для серцево-судинної системи як у нормі, так і в разі різних патологічних станів [16]. Найнові дані літератури свідчать про важливу роль TRPV4-каналів у регуляції функціональної активності судин, а також можуть бути новими потенційними мішенями при лікуванні судинних захворювань. Зокрема, TRPV4-канали, згідно з останніми дослідженнями [17, 18], експресуються в надмірній кількості в гладеньких м'язах легеневої артерії при хронічній гіпоксії та легеневої гіпертензії, що викликана нею. Наразі вже створено та досліджено численні фармакологічні речовини для вивчення представників підродини TRPV, але разом з тим, дотепер існують значні проблеми. Можна зазначити декілька з них: по-перше, найскладнішим є пошук специфічних блокаторів каналу; по-друге, ліганди мають обмежену селективність; по-третє, гетеромультимеризація різних ізоформ TRPV-каналів і їхня взаємодія з не-TRP білками в нативних клітинах судин також може змінювати їхні фармакологічні властивості [19].

Мета дослідження – вивчити вплив селективного агоніста TRPV4 GSK1016790A на скоротливу активність гладеньких м'язів основних легеневої артерії (ОЛА) щурів, а також визначити, чи може TRPV4 бути фармакологічною мішенню для регуляції тонуусу та усунення дисфункцій легеневої артерії.

Матеріали та методи. У експериментах використовували щурів-самців лінії Wistar середньою масою 180–200 г. Тварин утримували в стандартних умовах виварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Роботу проводили відповідно до конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, яких використовують у наукових цілях, та згідно з ухвалою Комітету з етики.

Виділення ізольованих препаратів легеневої артерії щурів. Досліди проводили на ізольованих кільцевих препаратах ОЛА. Після попередньої анестезії (кетамін – 45 мг/кг, ксилазин – 10 мг/кг) тварини були піддані етаназії шляхом декапітації з наступним знекровленням. Після цього розтинали грудну клітку, вилучали разом легені, серце й аорту та відмивали тканини від крові. Під бінокулярним мікроскопом виділяли ОЛА та нарізали на кільця з внутрішнім діаметром 0,9–1,5 мм та шириною 1 мм.

Для препарування кілець ОЛА та проведення дослідів використовували модифікований розчин Кребса такого складу (ммоль/л): 133 NaCl, 16,3 NaHCO₃, 1,38 NaH₂PO₄, 4,7 KCl, 1,05 MgCl₂, 11,5 глюкози, 2,73 CaCl₂, 10 HEPES; pH = 7,4 (з використанням NaOH). Усі компоненти для розчину були отримані від Sigma Co. (США).

Рєєстрація скоротливої активності. Скоротливі реакції гладеньких м'язів з інтактним ендотелієм досліджували в ізометричному режимі з використанням методу тензометричної рєєстрації за допомогою ємнісних датчиків напруження та комп'ютерної програми LabScribe 2 (World Precision Instrument Inc., США). Відпрепаровані судинні препарати розміщували в проточній камері об'ємом 0,5 мл, у якій підтримували температуру 37 °С.

Судинні препарати закріплювали на двох сталевих гачках, один з яких був стаціонарно вмонтований в стінку камери, а інший поєднаний зі штоком тензодатчика. Для отримання оптимальної сили скорочення судинні сегменти підлягали попередньому пасивному розтягненню з силою приблизно 0,5 г. Препарати ОЛА перфузували розчином Кребса зі сталою швидкістю протікання 1,5 мл/хв за допомогою 4-канального перистальтичного насоса IPS ISM 930 «Ismatec» (Німеччина).

Для оцінки функційного стану судин та досягнення їхніх оптимальних скоротливих відповідей до початку експерименту судинні препарати періодично стимулювали гіперкалієвим розчином (K^+ 60 ммоль/л). Для визначення ефекту дії селективного агоніста TRPV4-каналів GSK1016790A на скоротливу активність гладеньких м'язів ОЛА застосовували аплікацію даної речовини в концентрації 0,3 мкмоль/л на судинні препарати за умови їхнього попереднього скорочення агоністом α -адреноцепторів фенілефрином (ФЕ) – 10 мкмоль/л. Вазодилатацію та вазоконстрикцію виражали у відсотках від скорочення, викликаного ФЕ. Аплікацію всіх застосованих хімічних речовин здійснювали за допомогою перфузійної системи.

Статистична обробка результатів. Усі експериментальні дані наведено у вигляді середнього арифметичного (M) \pm стандартна похибка середнього арифметичного (m) для певної вибірки (n).

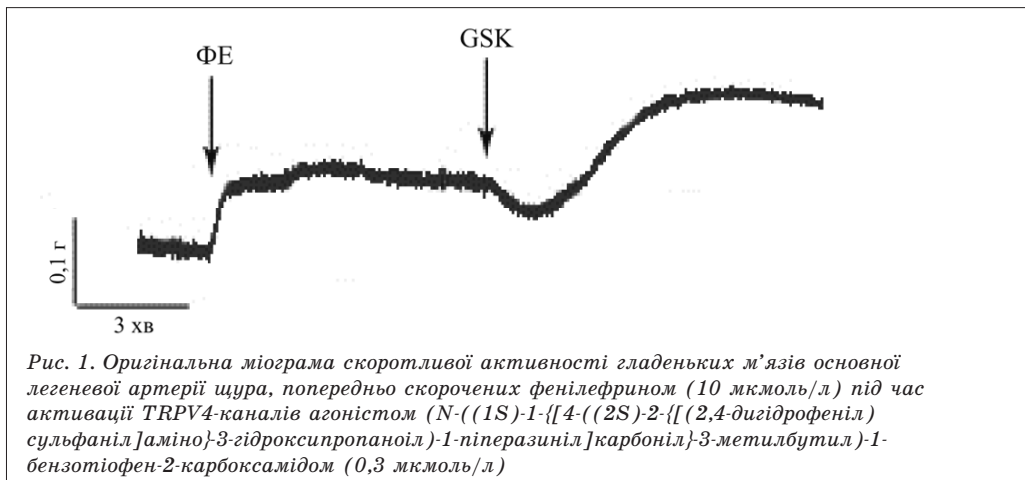
Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента, дані вважали статистично вірогідними при $P < 0,05$. Усі розрахунки проводили з використанням комп'ютерної програми OriginPro 7.5 (Microcal Software Inc., США).

Результати та їх обговорення. На першому етапі дослідження було показано, що аплікація агоніста TRPV4-каналів GSK1016790A (0,3 мкмоль/л) викликає двофазну скоротливу відповідь ізольованих препаратів ОЛА, попередньо скорочених ФЕ (10 мкмоль/л). Ця двофазна скоротлива відповідь складається з початкової транзиторної фази розслаблення та наступної тонічної фази скорочення (рис. 1–2).

Перша фаза розслаблення внаслідок дії агоніста TRPV4-каналів сягала максимуму через 2 хв та складала (58,8 \pm 10,8) % (n = 8) відносно амплітуди скорочення, викликаного ФЕ. Фаза тонічного скорочення сягала свого піка на 12 хв після аплікації GSK1016790A та складала (125,2 \pm 9,2) % (n = 8) від рівня скорочення викликаного ФЕ (рис. 2). Десенситизація скоротливої реакції ОЛА на агоніст TRPV4-каналів була незначною.

Надані результати (рис. 1 і 2) свідчать про наявність функціональної експресії TRPV4-каналів у гладеньком'язових клітинах ОЛА та їхню участь у регуляції тонуусу цих судин.

Загальну схему участі TRPV4 у регуляції метаболізму кальцію в гладеньком'язових клітинах кровоносних судин наведено на рисунку 3.



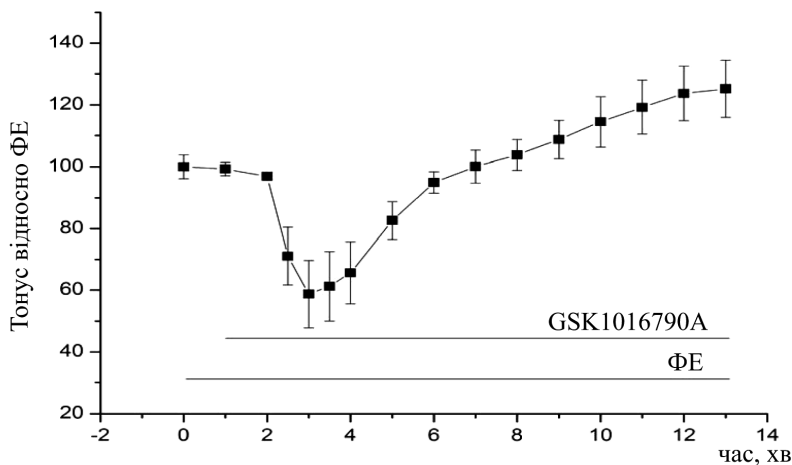


Рис. 2. Двофазна скоротлива відповідь гладеньких м'язів основної легеневої артерії щура, попередньо скорочених фенілефрином (10 мкмоль/л) на дію агоніста TRPV4-каналів (*N*-((1*S*)-1-[[4-((2*S*)-2-[[2,4-дигідрофеніл]сульфаніл]аміно]-3-гідроксипропанойл]-1-піперазиніл]карбоніл]-3-метилбутил)-1-бензотіофен-2-карбоксаміду (0,3 мкмоль/л), $n = 8$

На схемі (рис. 3) проілюстровано загальний план будови та розташування в мембрані TRPV4-каналу, а також зображено механізм рецептор-залежного входу Ca^{2+} , який було описано у вступі. GSK1016790A – це нещодавно синтезований селективний і потужний агоніст TRPV4. Дія агоніста

GSK1016790A викликає вхід Ca^{2+} через TRPV4-канали, що спричиняє підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію ($[\text{Ca}^{2+}]_i$). Вільні іони Ca^{2+} зв'язуються та активують ріанодинові рецептори (RyR) на саркоплазматичному ретикулумі. RyR у свою чергу вивільняють іони Ca^{2+} зі саркоплазматичного депо в цитозоль і, таким чином, перетворюють позаклітинні сигнали у внутрішньоклітинну кальцієву сигналізацію, а також підвищують і регулюють рівень $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

Згідно з сучасними даними літератури, відомо, що TRPV4-канали експресуються не лише в гладеньких м'язах судин, але й в ендотелії [20]. Також важливо зазначити, що в інших дослідженнях була показана активація TRPV4-каналів у легневих артеріях, яка викликала лише однофазну вазоконстрикцію [17, 18]. Натомість наші результати показали, що активація TRPV4-каналів у клітинах стінки ОЛА щура на першій стадії викликає розслаблення, за яким розвивається тривале скорочення значної амплітуди. Зважаючи на можливість ендотелій-залежного розслаблення інтактних судин (які було використано на даному етапі наших досліджень) можна припустити, що перша фаза пригнічення скорочення може бути пов'язаною з активацією TRPV4-каналів в ендотеліальних клітинах, тобто кальцій-залежним синтезом і

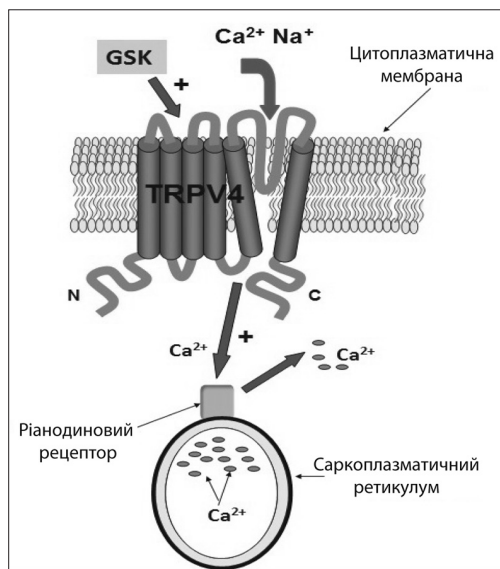


Рис. 3. Схематичне зображення процесів, що відбуваються в гладеньком'язовій клітині легневих артерій внаслідок активації TRPV4-каналу (*N*-((1*S*)-1-[[4-((2*S*)-2-[[2,4-дигідрофеніл]сульфаніл]аміно]-3-гідроксипропанойл]-1-піперазиніл]карбоніл]-3-метилбутил)-1-бензотіофен-2-карбоксамідом [1]

вивільненням вазодилататорів ендотеліального походження, а друга фаза, тобто посилення скоротливої реакції на ФЕ, відбувається за рахунок активації TRPV4-каналів власне гладеньком'язових клітин, наслідком чого є додатковий вхід і вивільнення Ca^{2+} з депо міоцитів (рис. 3). Для перевірки цієї гіпотези потрібно виключити участь ендотеліальних TRPV4-каналів, і тому в наступних дослідках планується проведення аналогічних досліджень з використанням деендотелізованих судинних препаратів.

Висновки

Агоніст TRPV4-каналів GSK1016790A викликає складну двофазну скоротливу відповідь у попередньо скорочених ОЛА щура з інтактним ендотелієм.

Очевидно, що роль TRPV4-каналів у регуляції скорочення гладеньких м'язів ОЛА є багатопланою та потребує подальших всебічних досліджень. Це також передбачає перспективу їхнього використання як мішені для фармакологічної корекції судинної патології різного ґенезу.

1. TRP channels / Gees M., Owsianik G., Nilius B. [et al.] // *Comp. Physiol.* – 2012. – V. 2, № 1. – P. 563–608.
2. Nilius B. The transient receptor potential family of ion channels / Nilius B., Owsianik G. // *Genome Biol.* – 2011. – V. 12, № 3. – P. 218–229.
3. Nilius B. The puzzle of TRPV4 channelopathies / Nilius B., Voets T. // *EMBO Rep.* – 2013. – V. 14, № 2. – P. 152–163.
4. Nilius B. TRP channels in disease / Nilius B. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007. – V. 1772. – P. 805–812.
5. Pedersen S. F. TRP channels: an overview / Pedersen S. F., Owsianik G., Nilius B. // *Cell Calcium.* – 2005. – V. 38. – P. 233–252.
6. Ramsey I. S. An introduction to TRP channels / Ramsey I. S., Delling M., Clapham D. E. // *Annu. Rev. Physiol.* – 2006. – V. 68. – P. 619–647.
7. Sensing with TRP channels / Voets T, Talavera K, Owsianik G. [et al.] // *Nature Biol. Chem.* – 2005. – V. 1. – P. 85–92.
8. Venkatachalam K. TRP channels / Venkatachalam K., Montell C. // *Annu Rev Biochem.* – 2007. – V. 76. – P. 387–417.
9. Structure-function relationship of the TRP channel superfamily / Owsianik G., D'Hoedt D., Voets T. [et al.] // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 2006. – V. 156. – P. 61–90.
10. Clapham D. E. TRP channels as cellular sensors / Clapham D. E. // *Nature.* – 2003. – V. 426. – P. 517–524.
11. International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels / Clapham D. E., Julius D., Montell C. [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2005. – V. 57. – P. 427–450.
12. GSK1016790A, a novel and potent TRPV4 channel agonist induces urinary bladder contraction and hyperactivity: part I / Thorneloe K. S., Sulpizio A. C., Lin Z. [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – V. 326. – P. 432–442.
13. Determinants of 4alpha-phorbol sensitivity in transmembrane domains 3 and 4 of the cation channel TRPV4 / Vriens J., Owsianik G., Janssens A. [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2007. – V. 282. – P. 12796–12803.
14. Liedtke W. Abnormal osmotic regulation in *trpv4*^{-/-} mice / Liedtke W., Friedman J. M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – V. 100. – P. 13698–13703.
15. Cell swelling, heat, and chemical agonists use distinct pathways for the activation of the cation channel TRPV4 / Vriens J., Watanabe H., Janssens A. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – V. 101. – P. 396–401.
16. Zholos A. V. TRP channels in vascular disorders / Zholos A. V., Curtis T. M. // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2013. – V. 13. – P. 295–309.
17. Implication of the ryanodine receptor in TRPV4-induced calcium response in pulmonary arterial smooth muscle cells from normoxic and chronically hypoxic rats / Dahan D., Ducret T., Quignard J.-F. [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2012. – V. 303. – P. L824–L833.
18. TRPV4 channel contributes to serotonin-induced pulmonary vasoconstriction and the enhanced vascular reactivity in chronic hypoxic pulmonary hypertension / Xia Y., Fu Z., Hu J. [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2013. – V. 305. – P. C704–C715.
19. Atomic Force Microscopy Reveals the Alternating Subunit Arrangement of the TRPP2-TRPV4 Heterotetramer / Stewart A., Smith G., Sandford R. [et al.] // *Biophys. J.* – 2010. – V. 99. – P. 790–797.
20. Evidence for a functional role of endothelial transient receptor potential V4 in shear stress-induced vasodilatation / Kohler R., Heyken W. T., Heinau P. [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – V. 26. – P. 1495–1502.

Д. О. Дринь, М. І. Мельник, І. В. Кізуб, О. В. Жолос, А. І. Соловійов
Функціональна експресія та роль TRPV4-каналів у регуляції тонусу
легеневих артерій щура

TRPV4-канали – неселективні катіонні канали, які експресовані в різних органах і різних типах клітин, і характеризуються полімодальною регуляцією активності. TRPV4-канали активуються теплом, механічним розтягненням, зміною осмотичного тиску, різними хімічними сполуками. TRPV4-канали широко експресовані в серцево-судинній системі; зі зміною їхньої функціональної експресії пов'язують ряд патологій. Так, існують дані про те, що за хронічної гіпоксичної легеневої гіпертензії відбувається гіперекспресія цих каналів у клітинах стінки легеневих артерій. Тому останнім часом TRPV4-канали розглядають як перспективну мішень дії фармакологічних засобів для подолання певних захворювань.

Мета дослідження – вивчити вплив селективного агоніста TRPV4-каналів GSK1016790A на скоротливу активність гладеньких м'язів основних легеневих артерій (ОЛА) щура, а також визначити, чи можуть TRPV4-канали бути фармакологічною мішенню для регуляції тонусу та усунення дисфункцій легеневих артерій.

З використанням методу тензометричної реєстрації скоротливої активності ізольованих судинних препаратів було показано, що селективний агоніст TRPV4-каналів GSK1016790A (0,3 мкмоль/л) викликав двофазну скоротливу відповідь попередньо скорочених фенілефрином (ФЕ, 10 мкмоль/л) ОЛА. Ця скоротлива відповідь складалася з транзиторної фази розслаблення амплітудою (58,8 ± 10,8) % та фази тонічного скорочення, що складала (125,2 ± 9,2) % (n = 8) від рівня скорочення, викликаного ФЕ.

Отримані результати свідчать про наявність функціональної експресії TRPV4-каналів в гладеньком'язових клітинах ОЛА щурів та їхню участь у регуляції тонусу цих судин. Також отримані результати вказують на те, що TRPV4-канали можна розглядати як перспективну мішень для фармакологічної корекції судинних захворювань.

Ключові слова: іонні канали, канали транзієнтного рецепторного потенціалу, TRPV4, гладенькі м'язи, легеневі артерії

Д. О. Дринь, М. И. Мельник, И. В. Кизуб, А. В. Жолос, А. И. Соловьев
Функциональная экспрессия и роль TRPV4-каналов в регуляции тонууса
легочных артерий крысы

TRPV4-каналы – неселективные катионные каналы, которые экспрессируются в разных органах и разных типах клеток, и характеризуются полимодальной регуляцией их активности. TRPV4-каналы активируются теплом, механическим растяжением, изменением осмотического давления, разными химическими соединениями. TRPV4-каналы широко экспрессированы в сердечно-сосудистой системе, а также с изменениями их функциональной экспрессии связывают ряд патологий. Согласно последним данным, при хронической гипоксической легочной гипертензии эти каналы гиперэкспрессируются в клетках стенки легочных артерий. Поэтому в последнее время TRPV4-каналы рассматривают как перспективную мишень воздействия фармакологических препаратов для лечения некоторых заболеваний.

Цель исследования – изучить влияние селективного агониста TRPV4-каналов GSK1016790A на сократительную активность гладких мышц основных легочных артерий (ОЛА) крысы, а также выяснить, могут ли TRPV4-каналы быть использованы в качестве фармакологической мишени для регуляции тонууса и устранения дисфункций легочных артерий.

С помощью метода тензометрической регистрации сократительной активности изолированных сосудистых препаратов было показано, что селективный агонист TRPV4-каналов GSK1016790A (0,3 мкмоль/л) вызывал двуфазный сократительный ответ предварительно сокращенных фенилэффрином (ФЭ, 10 мкмоль/л) ОЛА. Сократительный ответ состоял из транзиторной фазы расслабления амплитудой (58,8 ± 10,8) % и фазы тонического сокращения, которая составляла (125,2 ± 9,2) % (n = 8) от уровня сокращения, вызванного ФЭ.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии функциональной экспрессии TRPV4-каналов в гладкомышечных клетках ОЛА крыс и об их участии в регуляции тонууса этих сосудов. Также полученные результаты говорят о том, что TRPV4-каналы можно рассматривать в качестве перспективных мишеней для фармакологической коррекции ряда сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: ионные каналы, каналы транзієнтного рецепторного потенціала, TRPV4, гладкие мышцы, легочные артерии

D. Dryn, M. Melnyk, I. Kizub, A. Zholos, A. Soloviev
Functional expression and role of TRPV4-channels in the regulation
of the rat pulmonary artery vascular tone

TRPV4-channels are nonselective cation channels that are expressed in a wide variety of organs and cells, which can be activated in a polymodal manner. TRPV4-channels are activated by a wide variety of

stimuli, including warm temperature, sheer stress, abnormal osmolarity, pressure, chemical substances. TRPV4-channels are widely distributed in the cardiovascular system and their functional expression could be critical in some diseases. Recent evidence suggests that in chronic hypoxic pulmonary hypertension TRPV4-channels are overexpressed in pulmonary artery smooth muscle. Thus, TRPV4-channels could be used as a target for pharmacological modulation in the treatment of some vascular diseases.

The aim of this study was to investigate the effect of TRPV4-channels highly selective activator GSK1016790A on the rat main pulmonary artery (MPA) smooth muscle contractile activity, and to determine whether TRPV4-channels can be used as a target for the pharmacological treatment of pulmonary artery dysfunction as well.

Using tensometrical recording of vascular smooth muscle rings contractile activity, biphasic contractile response to the selective agonist GSK1016790A (0,3 μ M) of precontracted by phenylephrine (PhE, 10 μ M) MPA was shown. This contractile response consisted of an initial transient relaxation phase with the mean amplitude of (58,8 \pm 10,8) % relative to the amplitude of the PhE-induced contraction, followed by the second tonic contractile phase with an amplitude of (125,2 \pm 9,2) % (n = 8) of the PhE-evoked contraction.

The data obtained show that TRPV4-channels are functionally expressed in the rat MPA smooth muscle and that they have a dual role in MPA tone regulation. These findings propose TRPV4 as a novel promising target for pharmacological correction of some vascular diseases.

Key words: ion channels, transient receptor potential channels, TRPV4, smooth muscle, pulmonary artery.

Надійшла: 08.05.2015 р.

Контактна особа: Мельник Марія Ігорівна, провідний інженер, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Ежена Потье, м. Київ, 03680. Тел.: + 38 0 93 919 26 21. Електронна пошта: gribovamari@gmail.com