

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

Взаємодія каналів транз'єтного рецепторного потенціалу (TRPV4) і кальцій-активованих калієвих каналів (BK_{Ca}) у регуляції судинного тонусу 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'єтного рецепторного потенціалу, TRPV4, кальцій-активовані калієві канали, р'анодинові рецептори, гладенькі м'язи, легеневі артерії

У судинах експресуються декілька представників суперсімейства неселективних Ca²⁺-проникних катіонних (НСКК) TRP-каналів (канали транз'єтного рецепторного потенціалу), зокрема, підродини ваннілоїдних рецепторів TRPV. TRP-канали – це полімодальні сенсорні та рецептор-керовані канали клітин, що за кількістю різних підтипів у клітинах організму ссавців поступаються лише потенціал-залежним калієвим каналам. Ці канали опосередковують непотенціалзалежний вхід Ca²⁺ та відповідні функції, що забезпечують комунікацію між м'язовими клітинами та ендотелієм судин. Вони регулюються та активуються великою кількістю стимулів, як фізичних (температура, тиск, механічні стимули, зміна осмотичності та pH), так і хімічних (ліпіди, вторинні посередники тощо). Таким чином, у збудливих і незбудливих типах клітин вони відповідають за такі фізіологічні функції, як ноцицепція, відчуття змін осмотичності та термічного болю, секреція, проліферація, рецептор-керований вхід кальцію, регуляцію альвеол, міграційний рух клітин, редокс-сенсору, м'язове скорочення, сприйняття кислого, солодкого та гіркого смаку тощо [1–3].

TRP-канали класифікують за гомологією послідовностей амінокислот на шість підродин: TRPC («canonical»), TRPM («melastatin»), TRPV («vanilloid»), TRPA («ankyrin»), TRPML («mucolipin»), TRPP («polycystin»). Усі канали мають будову, подібну до потенціал-залежних калієвих каналів (K_V), тобто вони мають тетрамерну будову, а кожна окрема субодиниця містить 6 трансмембранних сегментів (S1–S6) з внутрішньоклітинними N- і C-кінцями. Між п'ятим (S5) та шостим (S6) сегментом розміщується так звана P-петля та пора каналу [4].

Підродина TRPV включає шість представників, TRPV1–TRPV6, серед яких є термо-, механо- та хемочутливі канали [11]. Зокрема, показана функціональна експресія TRPV4 іонних каналів у гладеньком'язових клітинах (ГМК) та ендотелії кровоносних судин, де вони беруть участь у фізіологічній регуляції тонусу судин; відповідно при їхній дисфункції виникають патологічні стани [5].

TRPV4 широко експресуються в серці, артеріях, легенях, шкірі, кістках, мозку, сечовому міхурі, кишечнику, печінці тощо [6]. Канал реагує на осмотичні зміни в навколишньому середовищі клітини шляхом збільшення або пригнічення своєї активності в гіпотонічних і гіпертонічних розчинах відповідно, сприяючи тим самим клітинному та системному гомеостазу об'єму рідини в організмі. Також TRPV4 реагує на механічні подразники та помірні теплові стимули (24–38 °C). За біофізичними показниками проник-

ність для іонів Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} у TRPV4 майже однакова, але за фізіологічних умов іони Ca^{2+} є найпроникнішими через цей канал [7]. Відомо, що TRPV4 регулюють судинний тонус. У мишей з нокаутними генами TRPV4-каналів на фоні гіпоксії значно пригнічувався розвиток легеневої гіпертензії, гіпертрофія правого шлуночка і ремоделювання судин (зменшення розміру судин) [8–10], тому можна зробити висновок, що TRPV4 можуть мати важливе значення в сигнальному каскаді розвитку легеневої гіпертензії при гіпоксії.

Мета дослідження – з'ясувати участь TRPV4-каналів у кальцієвій сигналізації, скоротливих реакціях судин та регуляції судинного тонуусу в легених артеріях щура.

Матеріали та методи. В експериментах використовували щурів-самців лінії Wistar середньою вагою 180–200 г. Тварин утримували в стандартних умовах експериментальної клініки ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Усі роботи проводили відповідно до конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, яких використовують у наукових цілях, та були ухвалені Комітетом з етики.

Виділення ізольованих препаратів легеневої артерії щурів. Досліди проводили на ізольованих кільцевих препаратах основних легених артерій (ОЛА). Після попередньої анестезії (кетамін – 45 мг/кг, ксилазин – 10 мг/кг) тварини були евтаназовані 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 їх на кільця з внутрішнім діаметром 0,9–1,5 мм та шириною 1 мм.

Для препарування кілець ОЛА та для проведення дослідів використовували модифікований розчин Кребса (у ммоль/л): 133,0 NaCl, 16,3 NaHCO_3 , 1,38 NaH_2PO_4 , 4,7 KCl, 1,05 MgCl_2 , 11,5 глюкози, 2,73 CaCl_2 , 10 HEPES; pH = 7,4.

Реєстрація скоротливої активності. Скоротливі реакції гладеньких м'язів досліджували в ізометричному режимі

з використанням методу тензометричної реєстрації за допомогою емнісних 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 до стінки 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 сталюю швидкістю протікання 1,5 мл/хв за допомогою 4-канального перистальтичного насоса IPS ISM 930 «Ismatec» (Німеччина).

Для оцінки функціонального стану судин та досягнення їхніх оптимальних скоротливих відповідей до початку експерименту судинні препарати періодично стимулювали гіперкальцієвим розчином (ГК) (K^+ 60 ммоль/л). Для визначення ефекту дії селективного агоніста TRPV4 каналів (N-((1S)-1-[[4-((2S)-2-[[2,4-дигідрофеніл]сульфаніл]аміно]-3-гідроксіпропаноїл]-1-піперазиніл]карбоніл]-3-метилбутил)-1-бензотіофен-2-карбоксамід (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. Для блокування VK_{Ca} -каналів додавали їхній селективний блокатор паксилін (0,5 мкмоль/л). Аплікацію всіх застосованих хімічних речовин здійснювали за допомогою перфузійної системи.

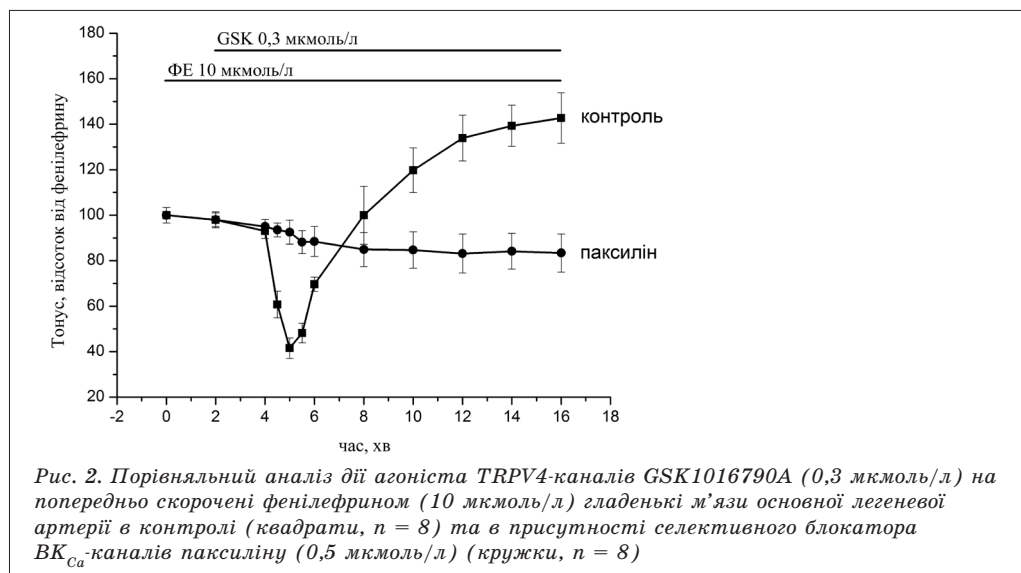
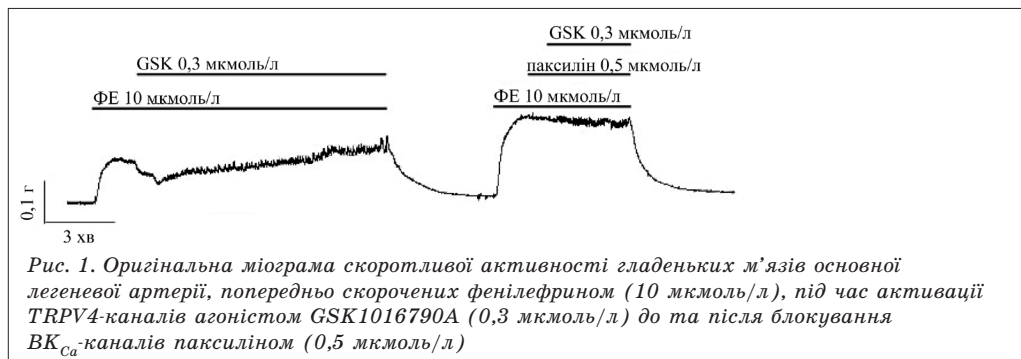
Статистична обробка результатів. Усі експериментальні дані наведено у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартної похибки середнього арифметичного (m) для певної вибірки (n). Достовірність визначали за t-критерієм Стьюдента. Усі розрахунки проводили з використанням комп'ютерної

програми OriginPro 7.5 (Microcal Software Inc., США).

Результати та їх обговорення. У попередніх дослідженнях 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 складалася з початкової транзиторної фази розслаблення та наступної тоничної фази скорочення (рис. 1 та 2).

Визначальним є місце експресії TRPV4-каналів у судинному руслі, оскільки залежно від цього можуть виникати різні судинні реакції. Наприклад, у системних судинах їхня активація призводить до вазорелаксації (мезентеріальні артерії, церебральні артерії) [11], а у внутрішньолегеневих артеріях, навпаки, до вазоконстрикції [12, 13]. Нами вперше була показана двофазна скоротлива відповідь внаслідок

доку активації даних каналів в одному й тому самому типі судин – ОЛА. Але ще досі залишається не з'ясованим механізм такої складної відповіді на активатор Ca^{2+} -проникного іонного каналу. У церебральних артеріях щурів TRPV4, ріанодинові рецептори (RyR) і BK_{Ca} -канали утворюють єдиний функціональний кальцієвий сигнальний комплекс, у якому внаслідок активації TRPV4 ендотеліальним фактором – метаболітом арахідонової кислоти 11,12-ЕЕТ – вхід Ca^{2+} через ці канали активує локальне Ca^{2+} -індуковане вивільнення Ca^{2+} з саркоплазматичного ретикулу (Ca²⁺ sparks) через RyR. Унаслідок цього активуються близько розташовані BK_{Ca} -канали, що призводить до активації спонтанних транзйентних вихідних струмів (STOCs), а це в свою чергу викликає гіперполяризацію мембрани ГМК і відповідно розслаблення церебральних артерій [11]. Тому ми припустили, що активація аналогічно-



го сигнального каскаду може відповідати за виникнення початкової транзиторної фази розслаблення в ОЛА при активації TRPV4 у цих судинах.

Для перевірки цієї гіпотези було проведено блокування BK_{Ca} -каналів їхнім селективним блокатором паксиліном (0,5 мкмоль/л).

Статистичний аналіз отриманих результатів наведено на рисунку 3. Проведені експерименти свідчать про вагому функціональну роль TRPV4-каналів у гладеньком'язових клітинах ОЛА, зокрема, у регуляції одного з компонентів симпатичної вазоконстрикції легневих судин.

Відомо, що за фізіологічних умов BK_{Ca} -канали в клітинах гладеньких м'язів активуються високолокалізованими Ca^{2+} -спарками (короткотривалими транзйентними вивільненнями кальцію з СР через RyR) [12, 14]. У свою чергу, відкриття BK_{Ca} -каналів викликають транзйентну гіперполяризацію мембрани, що спричиняє деактивацію потенціал-керованих Ca^{2+} -каналів та вазодилатацію. Таким чином, викликана GSK початкова фаза вазодилатації може бути пояснена генерацією Ca^{2+} -спарків внаслідок входу Ca^{2+} через TRPV4-канали, що в свою чергу активує близько розташовані RyR, тоді як

Ca^{2+} -спарки активують BK_{Ca} -канали, спричиняючи гіперполяризацію мембрани та вазодилатацію. Імовірність відкритого стану (NP_0) RyR-рецепторів СР збільшується завдяки одночасному підвищенню концентрації цитоплазматичного $[\text{Ca}^{2+}]_i$ та завантаження вільного Ca^{2+} у СР, що у свою чергу підсилює активність Ca^{2+} -спарків у гладеньких м'язах судин. Також відомо про три різних типи RyR-рецепторів СР: RyR1, RyR2, RyR3. Вони класифікуються за різним розташуванням у СР відносно плазматичної мембрани, центральних регіонів клітини та ядра. У гладеньких м'язах легневих судин RyR2 СР експресуються найближче до скоротливого апарату клітини. Так, було виявлено [12, 14–16], що саме взаємодія TRPV4 та RyR2-рецепторів впливає на підвищення концентрації цитоплазматичного $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

Таким чином, вхід Ca^{2+} через TRPV4-канали може стимулювати вивільнення кальцію через RyR2 СР шляхом або прямого впливу, та/або через збільшення завантаження іонів Ca^{2+} у внутрішньоклітинні Ca^{2+} -депо, що прискорює генерацію Ca^{2+} -спарків. Результати нашої роботи підкреслюють важливу роль у регуляції тонуусу судин сигнального комплексу, що складається з тріади TRPV4/RyR/ BK_{Ca} , який був раніше ідентифікований в церебральних артеріях [11]. Результати дослідження показали, що такі механізми регуляції тонуусу судин за участю TRPV4 існують не тільки в церебральних артеріях при дії факторів ендотеліального походження [11], а й у легневих артеріях при активації адренорецепторів.

Висновки

Селективний блокатор BK_{Ca} -каналів, паксилін, пригнічує двофазну скоротливу відповідь гладеньких м'язів легневих артерій на агоніст TRPV4-каналів, GSK1016790A. Це підтверджує важливу роль TRPV4-каналів у регуляції судинного тонуусу, зокрема, одного з компонентів симпатичної вазоконстрикції, і також їхню функціональну взаємодію з BK_{Ca} -каналами плазматичної мембрани гладеньком'язової клітини.

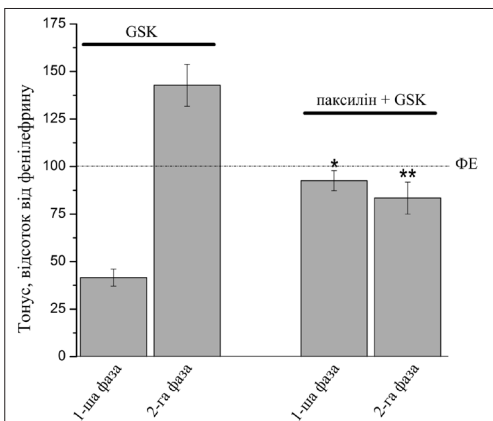


Рис. 3. Пригнічуюча дія селективного блокатора BK_{Ca} -каналів паксиліну (0,5 мкмоль/л) на двофазну скоротливу відповідь, викликану агоністом TRPV4-каналів GSK1016790A (0,3 мкмоль/л) на фоні фенілефрину (10 мкмоль/л)

Примітка. $n = 8$; * $P < 0,01$ відносно даної фази скорочення за відсутності паксиліну; ** $P < 0,05$ відносно даної фази скорочення за відсутності паксиліну.

1. Molecular determinants of permeation through the cation channel TRPV4 / Voets T, Prenen J, Vriens J. [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – V. 277, № 37. – P. 33704–33710.
2. TRP channels / Gees M, Owsianik G, Nilius B. [et al.] // Comp. Physiol. – 2012. – V. 2, № 1. – P. 563–608.
3. Nilius B. The transient receptor potential family of ion channels / Nilius B., Owsianik G. // Genome Biol. – 2011. – V. 12, № 3. – P. 218–229.
4. Clapham D. E. TRP channels as cellular sensors / Clapham D. E. // Nature. – 2003. – V. 426. – P. 517–524.
5. Portal osmopressor mechanism linked to transient receptor potential vanilloid 4 and blood pressure control / McHugh J., Keller N. R., Appalsamy M. [et al.] // Hypertension. – 2010. – V. 55. – P. 1438–1443.
6. Everaerts W. The vanilloid transient receptor potential channel TRPV4: from structure to disease / Everaerts W., Nilius B., Owsianik G. // Prog Biophys Mol Biol. – 2010. – V. 103. – P. 2–17.
7. Differential activation of the volume-sensitive cation channel TRP12 (OTRPC4) and volume-regulated anion currents in HEK-293 cells / Nilius B., Prenen J., Wissenbach U. [et al.] // Pflügers Arch. – 2001. – V. 443. – P. 227–233.
8. Upregulation of osmo-mechanosensitive TRPV4-channel facilitates chronic hypoxia-induced myogenic tone and pulmonary hypertension / Yang X. R., Lin A. H., Hughes J. M. [et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2012. – V. 302. – P. 555–568.
9. Nilius B. The puzzle of TRPV4 channelopathies / Nilius B., Voets T. // EMBO Rep. – 2013. – V. 14, № 2. – P. 152–163.
10. Nilius B. TRP channels in disease / Nilius B. // Biochim Biophys Acta. – 2007. – V. 1772. – P. 805–812.
11. TRPV4 Forms a Novel Ca²⁺-Signaling Complex With Ryanodine Receptors and BKCa-Channels / Earley S., Heppner T. J., Nelson M. T. [et al.] // Circulation Research. – 2005. – V. 9, № 23. – P. 1270–1279.
12. 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. 824–833.
13. 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. 704–715.
14. The influence of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-concentration on Ca²⁺-sparks and spontaneous transient outward currents in single smooth muscle cells / ZhuGe R., Tuft R. A., Fogarty K. E. [et al.] // J Gen Physiol. – 1999. – V. 113. – P. 215–228.
15. Relaxation of arterial smooth muscle by calcium sparks / Nelson M. T., Cheng H., Rubart M. [et al.] // Science. – 1995. – V. 270. – P. 633–637.
16. Herrmann-Frank A. Functional characterization of the Ca²⁺-gated Ca²⁺ release channel of vascular smooth muscle sarcoplasmic reticulum / Herrmann-Frank A., Darling E., Meissner G. // Pflügers Arch. – 1991. – V. 418. – P. 353–359.

Д. О. Дринь , М. І. Мельник , І. В. Кізуб , О. В. Жолос , А. І. Соловійов
Взаємодія каналів транзйентного рецепторного потенціалу (TRPV4)
і кальцій-активованих калієвих каналів (BK_{Ca}) у регуляції судинного тону
легеневих артерій щура

Білки TRPV4 утворюють Ca²⁺-проникні неселективні катіонні канали, які широко експресовані як у збудливих, так і незбудливих клітинах різних тканин, таких як серце, кровonosні судини, шкіра, кістки, легені, головний мозок, сечовий міхур, кишечник та ін. TRPV4-канали – це полімодальні сенсори клітин, так як вони реагують на різні фізичні (наприклад, осмотичні зміни, механічні подразники та помірне тепло (24–38 °C) і хімічні чинники. Вони мають схожу проникність для Ca²⁺, Mg²⁺, Ba²⁺, Sr²⁺, але в фізіологічних умовах в основному вони проникні для Na⁺ і Ca²⁺, що призводить до деполаризації мембрани клітини та збільшення вільної концентрації внутрішньоклітинного Ca²⁺; ці події відіграють важливу роль у скороченні гладеньких м'язів судин. Ряд патологій пов'язані з дисфункцією TRPV4-каналів. Наприклад, ці канали надлишково експресуються в легеневій артерії при хронічній гіпоксично-індукованій легеневій гіпертензії. Дослідження TRPV4-каналів вважається перспективним напрямом фармакологічної корекції патологічних станів. Добре відомо, що TRPV4 модулює реакції мозкових артерій на ендотеліальні фактори, такі як метаболіт арахідонової кислоти 11,12 EET, але його роль в інших руслах судин та судинних реакцій залишається невідомою.

Мета дослідження – виявити роль TRPV4-каналів у сигналізації кальцію й пов'язані скоротливі відповіді в легеневих артеріях щура.

За допомогою методу тензометричної реєстрації скоротливої активності ізольованих судинних гладком'язових кілець показано інгібування скоротливої двофазної реакції селективного блокатором BK_{Ca}-каналу паксиліном (0,5 мкмоль/л) на дію селективного агоніста TRPV4-каналу, GSK1016790A (0,3 мкмоль/л), попередньо скороченим фенілефрином (Фе, 10 мкМ).

Результати показують наявність функціональної взаємодії між TRPV4 і BK_{Ca}-каналами в гладеньком'язових клітинах легеневій артерії щурів, і вказують на їхню причетність до регуляції симпатичної вазоконстрикції.

Ключові слова: іонні канали, канали транзйентного рецепторного потенціалу, TRPV4, BK_{Ca}-канали, RyR-рецептори, гладенькі м'язи, легеневі артерії

Дрынь Д. О., Мельник М. И., Кизуб И. В., Жолос А. В., Соловьев А. И.
Взаимодействие каналов транзиентного рецепторного потенциала (TRPV4)
и кальций-активированных калиевых каналов в (BK_{Ca}) регуляции сосудистого
тонуса легочных артерий крысы

Белки TRPV4 образуют Ca^{2+} -проницаемые неселективные катионные каналы, которые широко экспрессированы как в возбудимых, так и невозбудимых клетках различных тканей, таких как сердце, кровеносные сосуды, кожа, кости, легкие, головной мозг, мочевого пузыря, кишечника и т.д. TRPV4-каналы – это полимодальные сенсоры клеток, так как они реагируют на различные физические (например, осмотические изменения, механические раздражители и умеренное тепло (24–38 °C) и химические факторы. Они имеют схожую проницаемость для Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} , но в физиологических условиях они проницаемы в основном для Na^+ и Ca^{2+} , что приводит к деполяризации мембраны клетки и увеличению концентрации свободного внутриклеточного Ca^{2+} ; эти события играют важную роль в сокращении гладких мышц сосудов. Ряд патологий связан с дисфункцией TRPV4-каналов. Например, эти каналы избыточно экспрессируются в легочной артерии при хронической гипоксически-индуцированной легочной гипертензии. Исследование TRPV4-каналов считается перспективным направлением фармакологической коррекции патологических состояний. Хорошо известно, что TRPV4 модулирует реакции мозговых артерий на эндотелиальные факторы, такие как метаболит арахидоновой кислоты 11, 12 EET, но его роль в других руслах сосудов и сосудистых реакциях остается неизвестным.

Цель исследования – выявить роль TRPV4-каналов в сигнализации кальция и связанные сократительные ответы в легочных артериях крысы.

С помощью метода тензометрической регистрации сократительной активности изолированных сосудистых гладкомышечных колец показано ингибирование сократительной двухфазной реакции селективным блоком BK_{Ca} -канала паксилином (0,5 мкмоль/л) на действие селективного агониста TRPV4-канала, GSK1016790A (0,3 мкмоль/л), предварительно сокращенных фенилэфрином (ФЭ, 10,0 мкмоль/л),

Результаты показывают наличие функционального взаимодействия между TRPV4 и BK_{Ca} -каналами в гладкомышечных клетках легочной артерии крысы и указывают на его причастность к регуляции симпатической вазоконстрикции.

Ключевые слова: ионные каналы, каналы транзиентного рецепторного потенциала, TRPV4, BK_{Ca} -каналы, RyR-рецепторы, гладкие мышцы, легочные артерии

Dryn D., Melnyk M., Kizub I., Zholos A., Soloviev A.
Interaction of TRPV4 and BK_{Ca} channels in the regulation of vascular tone
of rat pulmonary arteries

TRPV4 proteins form Ca^{2+} -permeable nonselective cationic channels which are widely expressed in both excitable and non-excitable cells in various tissues, such as heart, blood vessels, skin, bones, lungs, brain, bladder, intestines, etc. TRPV4-channels are considered to be polymodal sensors of cells, since they respond to various physical (e.g. osmotic changes, mechanical stimuli and moderately warm (24–38 °C) temperatures) and chemical factors. They have similar permeability for Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} , but under physiological conditions they mainly admit Na^+ and Ca^{2+} into the cells, thus causing membrane depolarization and an increase in the free intracellular Ca^{2+} concentration; these events both play an important role in vasculature smooth muscle contraction. A number of pathologies are associated with the dysfunction of TRPV4-channels. For example, these channels are overexpressed in the pulmonary arteries under chronic hypoxic-induced pulmonary hypertension. TRPV4 is therefore considered as a promising target for pharmacological correction of pathological states. It is well established that TRPV4 modulates responses of cerebral arteries to endothelial factors, such as arachidonic acid metabolite 11, 12 EET, but its role in other vascular beds and in other types of vascular responses remains unknown.

The aim of our study was to reveal the role of TRPV4-channels in calcium signaling and associated contractile responses of rat pulmonary arteries.

Using the method of tensometric recording of contractile activity of isolated vascular smooth muscle rings we have shown inhibition of the biphasic contractile response to the selective TRPV4-channel agonist GSK1016790A (0,3 μ M), previously contracted by phenylephrine (PhE, 10,0 μ M), by the selective blocker of BK_{Ca} -channel paxilline (0,5 μ M).

The results show the presence of a functional interaction between TRPV4 and BK_{Ca} -channels in smooth muscle cells of the rat pulmonary artery, and indicate its involvement in the regulation of the sympathetic vasoconstriction.

Key words: ion channels, transient receptor potential (TRP) channels, TRPV4, BK_{Ca} -channels, RyR, smooth muscle, pulmonary artery

Надійшла: 22 вересня 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