

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТСТРЕССОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ K_{ATP} - И $ВК_{Ca}$ -КАНАЛОВ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

ЛАЗУКО С.С., МАЙОРОВА С.С., СОЛОДКОВ А.П.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Целью исследования было выяснить влияние 6-часового иммобилизационного стресса на функциональную активность ATP -чувствительных калиевых каналов (K_{ATP} -каналов) и кальцийактивируемых калиевых каналов большой проводимости ($ВК_{Ca}$ -каналов).

Опыты были проведены на изолированных сердцах крыс – самок, в полость левого желудочка которых вводили латексный баллончик, соединенный с электроманометром. Каждый эксперимент состоял из двух этапов. На первом этапе сердце перфузировали раствором Кребса - Хензеляйта, на втором – этим же раствором, но с добавлением тетраэтиламмония (1мМ) или глибенкламида (10мкМ). В ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120мм рт. ст. с шагом в 20 мм рт. ст. (коронарная ауторегуляция).

В условиях интактного эндотелия стресс снижает функциональную активность как K_{ATP} -, так и $ВК_{Ca}$ -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов. Уменьшение эффективности действия тетраэтиламмония на способность сосудов сердца отвечать сужением на повышение перфузионного давления и расширением на его снижение доказывает большую стресс-чувствительность $ВК_{Ca}$ -, чем K_{ATP} -каналов.

Ключевые слова: ауторегуляция, коронарные сосуды, $ВК_{Ca}$ -каналы K_{ATP} -каналы, стресс.

Abstract: The aim of this study is to detect the influence of 6-hours stress on functional activity of K_{ATP} and K_{Ca} channels of coronary vessels.

Experiments were conducted on isolated hearts from female rats – the latex balloon connected with electromanometer has been inserted in the cavity of the left ventricle. Every experiments consisted of 2 steps.

On the first step of experiment the heart was perfused by Krebs-Henseleit solution; on the second step the heart was perfused with the same solution, in which tetraethylammonia (1 mM) or glibenclamide (10 mkM) was added.

During the experiment, the perfusion pressure was stepwise elevated from 40 to 120 mm Hg with 20 mm intervals (coronary autoregulation).

In the condition of intact endothelium the stress reduces the functional activity K_{ATP} and K_{Ca} channels of coronary vascular smooth muscle cells.

The reduction of influence of tetraethylammonia effectiveness on the ability of cardiac vessels to response by constriction on perfusion pressure increase and by dilation to its reduction justifies K_{Ca} channels more stress-sensitive than K_{ATP} .

Key words: autoregulation, coronary vessels, K_{ATP} - and $ВК_{Ca}$ - channels, stress.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет

При длительном эмоциональном стрессе происходит значительное нарушение как системного, так и локального кровообращения. Важную роль в механизмах нарушения локального кровотока и тонуса сосудов сердца может играть дисфункция эндотелия и гладкомышечных клеток, в частности, нарушение функций их калиевых каналов.

Способность гладкомышечных клеток отвечать сокращением в ответ на растяжение сосудистой стенки внутрисосудистым давлением лежит в основе создания миогенного тонуса. В тоже время, гладкомышечные клетки обладают механизмами, ограничивающими их сократительную активность. Подобное возможно благодаря тому, что в их мембране находятся несколько видов калиевых каналов[4].

Связанные с мембраной кардиомиоцитов АТФ-чувствительные калиевые каналы (K_{ATP} -каналы) впервые были описаны Noma [3]. В настоящее время они обнаружены в многочисленных клетках, включая гладкомышечные, бета-клетки поджелудочной железы и эндотелиоциты [3]. Оказывая влияние на мембранный потенциал клетки, K_{ATP} -каналы обеспечивают взаимосвязь интенсивности клеточного метаболизма с тонусом сосудов.

Кальцийактивируемые калиевые каналы большой проводимости ($ВК_{Ca}$ -каналы) были обнаружены в различных клетках: мышечных, нервных, эндокринных. Они играют ключевую роль в регуляции миогенного тонуса сосудов [4, 5].

Активация калиевых каналов гладкомышечной клетки сопровождается закрытием потенциалзависимых кальциевых каналов, уменьшением входящего внутрь клетки кальция и снижением сократительной активности гладкой мышцы [6, 7, 8]. Увеличение проницаемости калиевых каналов эндотелиальных клеток так же приводит к возникновению гиперполяризации их мембран, в результате чего увеличивается вход в клетку ионов кальция по электрохимическому градиенту.

Учитывая важную роль калиевых каналов в регуляции тонуса сосудов сердца, представляется важным сравнить выраженность влияния стресса на функциональную активность K_{ATP} - и $ВК_{Ca}$ -каналов.

В связи с этим, целью исследования было выяснить влияние 6-часового стресса на функциональную активность K_{ATP} - и $ВК_{Ca}$ -каналов.

Методы

Коронарный поток и сократительную функцию миокарда изучали на

препаратах изолированного сердца крыс – самок, перфузируемых в условиях постоянного давления, которое сокращалось в спонтанном ритме 242 ± 14 уд/мин. Сердца крыс выделяли под уретановым наркозом (0.1 г/100 г массы тела). Перфузию проводили раствором Кребса - Хензеляйта следующего состава (мМ/л): NaCl – 118; KCl – 4,8; MgSO₄ 1,18; KH₂PO₄ -1.2; CaCl₂ – 2,5; NaHCO₃ – 25,0; глюкоза - 5,5; pH – 7,3-7,4; насыщенным карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂) при температуре 37°C. Постоянную температуру поддерживали при помощи ультратермостата UTU-4 (Польша). Перфузат не рециркулировал, что позволяло поддерживать его состав постоянным на протяжении всего опыта. Величину объемной скорости коронарного потока определяли при помощи электромагнитного флоуметра EFM (HSE Harvard apparatus, Германия), датчик которого находился вблизи аортальной канюли.

Каждый опыт состоял из двух этапов. На первом этапе сердце перфузировали раствором Кребса - Хензеляйта, содержащим растворитель в концентрации 0,05% (v/v), на втором – этим же раствором, но с добавлением тетраэтиламмония (1 мМ) или глибенкламида (10 мкМ). В ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт. ст. с шагом в 20 мм рт. ст. (коронарная ауторегуляция). Степень изменения коронарного потока по мере увеличения перфузионного давления, оценивали по индексу ауторегуляции, предложенному Е.Б.Новиковой (1972) [3].

$$ИА = \frac{\Delta Q_1 - \Delta Q_2}{\Delta Q_1}$$

где ΔQ_1 – изменение исходного коронарного потока в момент подъема перфузионного давления, ΔQ_2 – разность между величиной исходного потока и потока, установившегося в процессе ауторегуляторной реакции при новом уровне давления. Коронарный расширительный резерв определяли при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст. как отношение между величиной коронарного потока, найденного после 60-ти секундного прекращения перфузии (максимальный гиперемический коронарный поток) и исходным потоком.

С целью определения сократительной функции миокарда в полость левого желудочка вводили латексный баллончик постоянного объема. Давление в латексном баллончике регистрировали с помощью датчика Isotec электроманометра HSE Harvard apparatus (Германия) на самописце WeKagraph (Швейцария). В начале каждого эксперимента диастолическое давление в левом желудочке устанавливалось 5-8 мм рт.ст. путем изменения объема жидкости в баллончике. Интенсивность перфузии рассчитывали как отношение объемной скорости коронарного потока к произведению частоты сердечных сокращений и развиваемого внутрижелудочкового давления [4]. Интенсивность перфузии миокарда характеризовала количество перфузионной жидкости, приходящейся на единицу функционирующего миокарда левого желудочка массой 1 грамм.

Функциональную активность K_{ATФ}- и ВК_{Ca}-каналов определяли по степени изменения объемной скорости коронарного потока, вызванного введением в перфузионный раствор глибенкламида или тетраэтиламмония.

Все животные были подразделены на 2 группы: 1-ую - контрольную (n=21), во 2-ую – сердца крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию (n=17). В каждой группе выделяли две подгруппы, в зависимости от добавляемого в перфузионную жидкость блокатора (тетраэтиламмоний или глибенкламид).

Концентрация тетраэтиламмония была выбрана 1мМ, так как при этой концентрации он блокирует кальцийактивируемые калиевые каналы эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов. В связи с тем, что мы изучали миогенный ответ стенки коронарных сосудов (ауторегуляцию коронарного потока), то полагали, что изменения объемной скорости коронарного потока, вызываемые тетраэтиламмонием обусловлены изменением функциональной активности $ВК_{Ca}$ -каналов, находящихся в сарколемме гладких миоцитов сосудистой стенки.

Глибенкламид (блокатор K_{ATP} -каналов, Sigma, USA) растворяли в диметилсульфоксиде, а тетраэтиламмоний (блокатор $ВК_{Ca}$ -каналов, Sigma, USA) - в физиологическом растворе и вводили в перфузионный раствор, так чтобы их конечная концентрация была равна 10 мкМ и 1 мМ соответственно.

Цифровой материал обработали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и программы “Statistica 6.0”.

Результаты исследования

В изолированных сердцах крыс, перфузируемых раствором Кребса-Хензелята, содержащим глибенкламид, было обнаружено снижение объемной скорости коронарного потока при всех уровнях перфузионного давления (от 40 до 120 мм рт.ст.) в среднем на 30% (рис.1А, рис.2А).

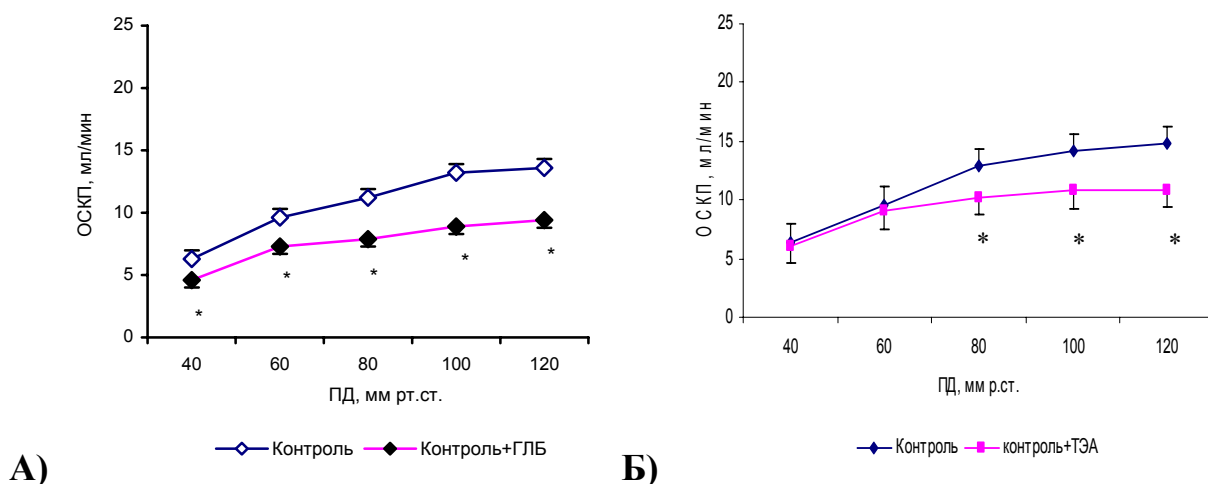


Рисунок 1. Влияние (А) глибенкламида или (Б) тетраэтиламмония на объемную скорость коронарного потока крыс.

* - $p < 0,05$ по сравнению с величинами, полученными при перфузии изолированного сердца данной группы раствором Кребса-Хензелята, не содержащим глибенкламид или тетраэтиламмоний

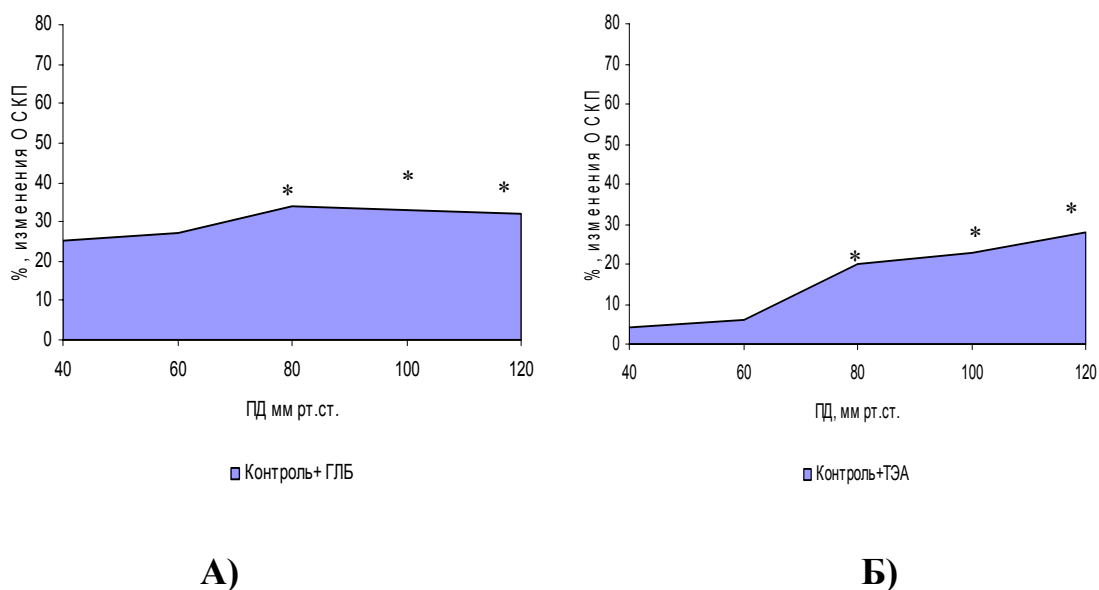


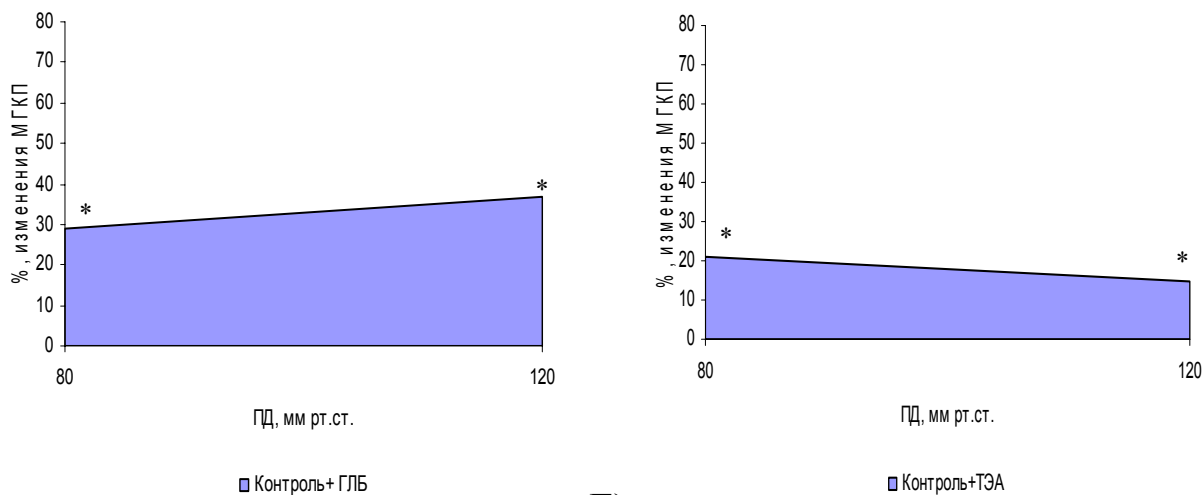
Рис.2. Процент изменения объемной скорости коронарного потока под влиянием (А) глибенкламида или (Б) тетраэтиламмония.

* - $p < 0,05$ по сравнению с величинами, полученными при перфузии изолированного сердца данной группы раствором Кребса-Хензеляйта, не содержащим глибенкламид или тетраэтиламмоний.

При добавлении в перфузионный раствор Кребса-Хензеляйта тетраэтиламмония снижение объемной скорости коронарного потока по сравнению с контрольной группой животных составило в среднем 23% ($p < 0,05$) (рис.1Б, рис.2Б). Обращает на себя внимание тот факт, что в отличие от глибенкламида тетраэтиламмоний действовал не на всех уровнях перфузионного давления, а, начиная с 80 мм рт.ст., то есть в области ауторегуляции. Следовательно, функциональная активность VK_{Ca} -каналов проявляется только в момент сокращения гладкомышечных клеток, возникающего в ответ на растяжение сосудистой стенки увеличивающимся перфузионным давлением.

При блокаде K_{ATP} -каналов индекс ауторегуляции увеличивался при подъеме перфузионного давления от 60 до 80 и от 80 до 100 мм рт.ст. на 42 и 40% соответственно. Выраженная область ауторегуляции начиналась с перфузионного давления 60 мм рт.ст., а не 80 мм рт.ст., как в контроле. При блокаде VK_{Ca} -каналов увеличение индекса ауторегуляции наблюдалось при перфузионном давлении от 60 до 80 мм рт.ст. на 88% и от 100 до 120 мм рт.ст. на 34%.

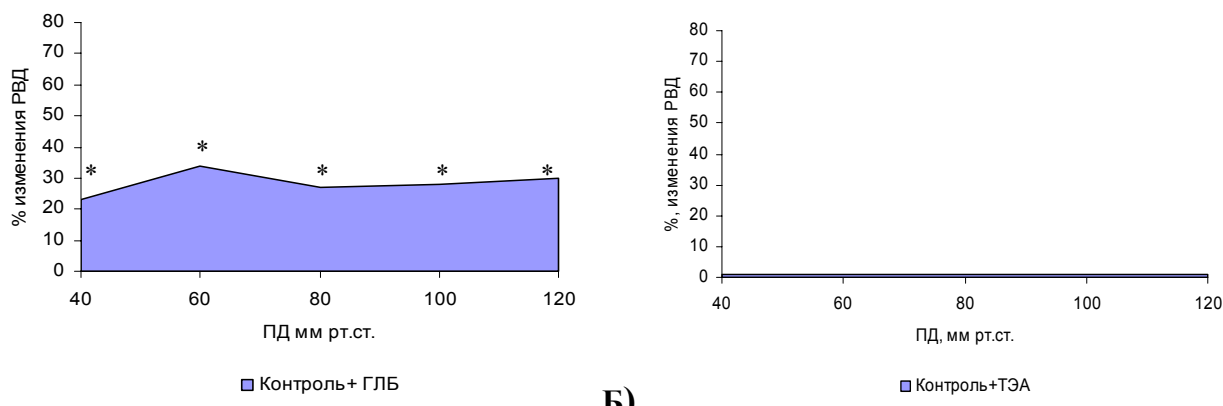
После блокады глибенкламидом K_{ATP} -каналов максимальный гиперемический коронарный поток, определяемый при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст., снизился в среднем на 33% (рис.3А). Блокада тетраэтиламмонием VK_{Ca} -каналов вызвала менее выраженное (21 и 15%, $p < 0,05$) снижение максимального гиперемического коронарного потока (рис.3Б).



А) Б)
 Рисунок 3. Процент изменения максимального гиперемического коронарного потока под влиянием (А) глибенкламида или (Б) тетраэтиламмония * - $p < 0,05$ по сравнению с величинами, полученными при перфузии изолированного сердца данной группы раствором Кребса-Хензелейта, не содержащим глибенкалмид или тетраэтиламмоний.

Коронарный расширительный резерв во всех исследуемых группах не изменялся.

Под влиянием глибенкламида при всех уровнях перфузионного давления развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось в среднем на 29% (рис.4А), однако количество перфузионной жидкости, приходящейся на единицу развиваемого давления (интенсивность перфузии) было таким же, как и в контроле, свидетельствуя о том, что глибенкламид не нарушал взаимосвязи существующей между величиной кровоснабжения миокарда и его сократительной функцией. Под влиянием тетраэтиламмония интенсивность перфузии снижалась на 12%, однако сократительная функция миокарда при этом не падала (рис.4Б).



А) Б)
 Рис.4. Процент изменения развиваемого внутрижелудочкового давления под влиянием (А) глибенкламида или (Б) тетраэтиламмония. * - $p < 0,05$ по сравнению с величинами, полученными при перфузии изолированного сердца данной группы раствором Кребса-Хензелейта, не содержащим глибенкалмид или тетраэтиламмоний.

После перенесенного 6-часового иммобилизационного стресса, как уже нами было описано [3], объемная скорость коронарного потока увеличилась при перфузионном давлении от 80 до 120 мм рт.ст. на 15-29%, индекс ауторегуляции уменьшался на 17-40%, максимальный гиперемический коронарный поток не изменялся, а коронарный расширительный резерв снижался при перфузионном давлении от 80 и 120 мм рт.ст. на 10-12% соответственно из-за возрастания исходной объемной скорости коронарного потока. Под влиянием иммобилизации развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось на 33-28% при перфузионном давлении от 40 до 80 мм рт.ст. по сравнению с контролем, а интенсивность перфузии увеличилась на 54%, что свидетельствовало о развитии явления гиперперфузии миокарда, вызванной пострессорным нарушением способности коронарных сосудов к ауторегуляции [2].

Введение в коронарное русло изолированного сердца крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию глибенкламида, вызывало снижение объемной скорости коронарного потока в среднем на 27,6% (рис.5А, рис.6А), то есть, в той же степени, как и в контроле. Блокада VK_{Ca} -каналов в группе животных, после длительной иммобилизации, снижала объемную скорость коронарного потока от 100 до 120 мм рт.ст. на 12-10% ($p < 0,05$) (рис.5Б, рис.6Б), что было значительно меньше, чем в контроле. Уменьшение эффективности действия тетраэтиламмония на способность сосудов сердца отвечать сужением на повышение перфузионного давления может свидетельствовать о большей стресс-чувствительности VK_{Ca} , чем K_{ATP} -каналов.

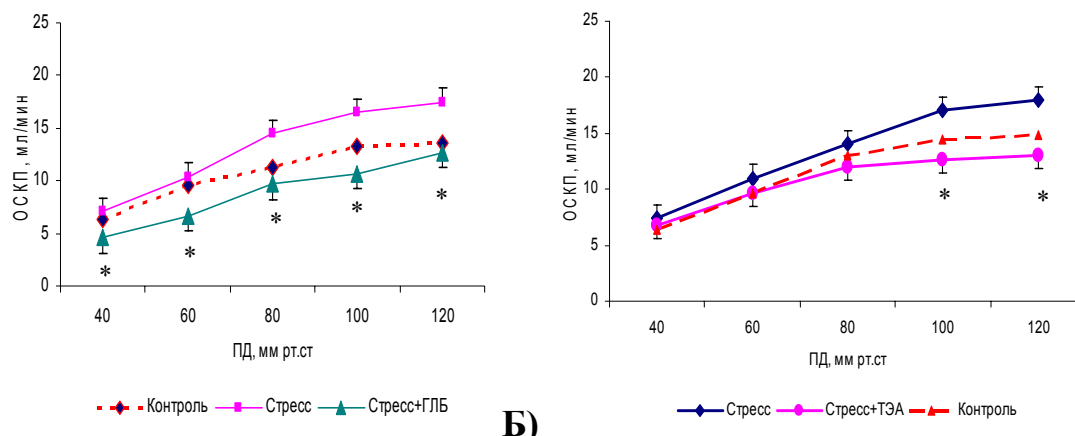
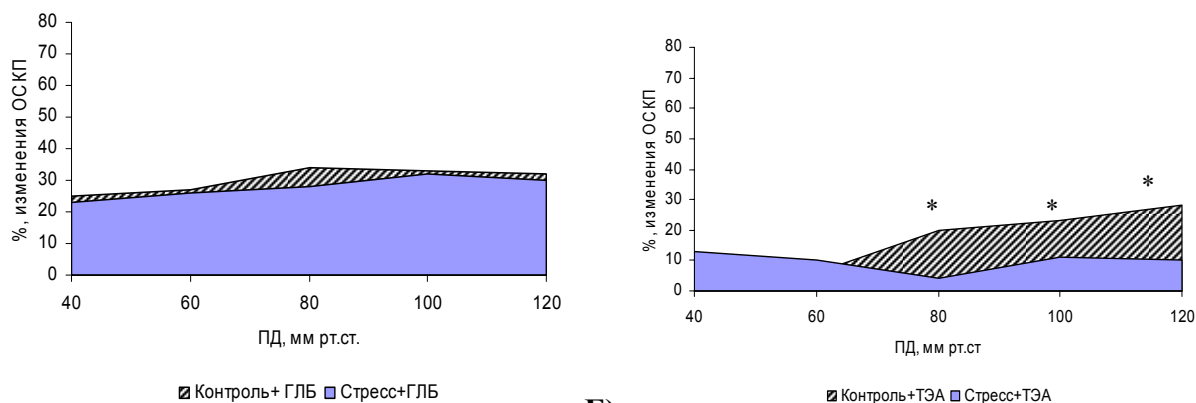


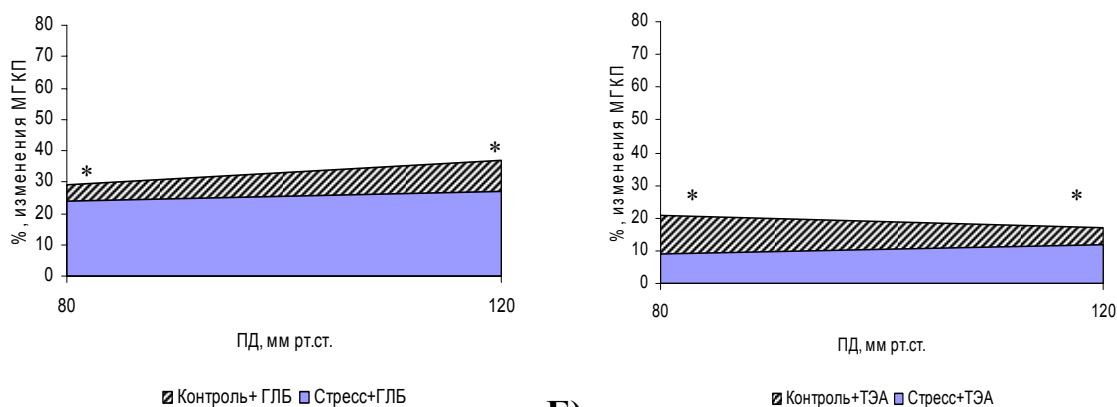
Рис.5. Влияние А) глибенкламида или Б) тетраэтиламмония на объемную скорость коронарного потока в группе животных, перенесших 6-часовой иммобилизационный стресс. * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных.



А) Б)
 Рис.6. Процент изменения объемной скорости коронарного потока под влиянием А) глибенкламида или Б) тетраэтиламмония в группе животных, перенесших 6-часовой иммобилизационный стресс. * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных.

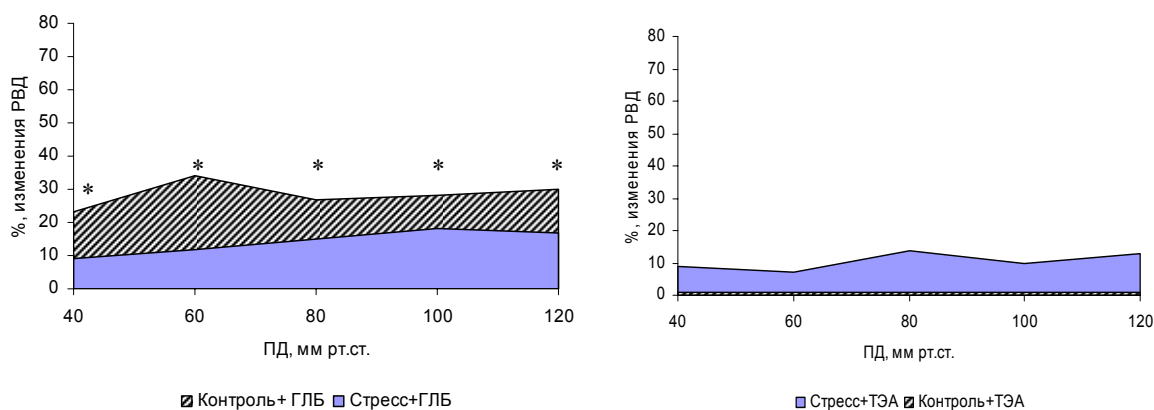
Индекс ауторегуляции под влиянием глибенкламида в группе животных, перенесших стресс увеличился при перфузионном давлении 60 и 100 мм рт.ст. на 24-50%. Введение в коронарное русло изолированного сердца крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию тетраэтиламмония, сопровождалось более значительным увеличением индекса ауторегуляции при перфузионном давлении от 60 до 80 и от 80 до 100 мм рт.ст. на 38% и 67%, соответственно.

Под влиянием глибенкламида в изолированных сердцах крыс, перенесших иммобилизацию, максимальный гиперемический коронарный поток уменьшался на 22-28% (рис.7А) (по сравнению в контроле – 33-35%), а коронарный расширительный резерв, как и в контроле не изменялся. После введения в коронарное русло изолированного сердца крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию тетраэтиламмония, максимальный гиперемический коронарный поток уменьшался при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст. на 9% и 14% соответственно ($p < 0,05$) (рис.7Б) (в контроле – 21-15%), а коронарный расширительный резерв, как и в контроле не изменялся.



А) Б)
 Рис.7. Процент изменения максимального гиперемического коронарного потока под влиянием А) глибенкламида или Б) тетраэтиламмония в группе животных, перенесших 6-часовой иммобилизационный стресс. * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных.

Следовательно, стресс снижал эффективность действия глибенкламида в отношении величины максимального гиперемического коронарного потока, что может быть обусловлено снижением функциональной активности K_{ATP} -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов. Подобная закономерность наблюдалась и в действии глибенкламида на сократительную функцию миокарда крыс, перенесших стресс. Под влиянием глибенкламида в группе животных, перенесших иммобилизацию, развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось всего лишь на 13% (в контроле на 29%) (рис.8А) и достигало уровня развиваемого внутрижелудочкового давления, обнаруженного в контрольной группе крыс, в коронарное русло которых вводили глибенкламид. При этом величина интенсивности перфузии оставалась на 22% более высокой, чем в контроле, но на 17-20% более низкой, чем в сердцах крыс, перенесших стресс и не обработанных глибенкламидом. При блокаде $ВК_{Ca}$ -каналов развиваемое внутрижелудочковое давление уменьшалось в среднем на 9% ($p < 0,05$) (в контроле не изменялось) (рис.8Б), что может свидетельствовать о повышении чувствительности сократительной функции миокарда стрессированных животных к уменьшению объемной скорости коронарного потока.



А)

Б)

Рисунок 8. Процент изменения развиваемого внутрижелудочкового давления под влиянием А) глибенкламида или Б) тетраэтиламмония в группе животных, перенесших 6-часовой иммобилизационный стресс

* - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных.

Следовательно, иммобилизация сопровождалась снижением эффективности действия тетраэтиламмония в отношении величины объемной скорости коронарного потока, максимального гиперемического коронарного потока и появлением кардиодепрессивного эффекта. В отличие от тетраэтиламмония, глибенкламид под влиянием стресса оказывал свое действие только в отношении максимального гиперемического коронарного потока.

Обсуждения

Тонус коронарных сосудов определяется сокращением гладкомышечных клеток, которое регулируется внутриклеточной концентрацией ионов кальция. Вазоконстрикторы действуют через увеличение внутриклеточного кальция, тогда как вазодилататоры имеют противоположный эффект.

Уменьшение объемной скорости коронарного потока и значительное увеличение индекса ауторегуляции, наблюдаемое после блокады $ВК_{Ca}$ -каналов и $К_{ATФ}$ -каналов, свидетельствовало о повышении тонуса сосудов сердца. Необходимо отметить две особенности действия тетраэтиламмония. Во-первых, в связи с тем, что тетраэтиламмоний и глибенкламид изменяли эффективность ауторегуляции коронарного потока, которая, главным образом, обусловлена функцией резистивных сосудов сердца, можно заключить, что $ВК_{Ca}$ - и $К_{ATФ}$ -каналы играют важную роль в регуляции тонуса миокардиальных сосудов сопротивления. Во-вторых, эффект тетраэтиламмония наблюдался не на всех уровнях перфузионного давления, а начиная с 80 мм.рт.ст., то есть в области ауторегуляции. Следовательно, функциональная активность $ВК_{Ca}$ -каналов проявляется только в момент сокращения гладкомышечных клеток, возникающего в ответ на растяжение сосудистой стенки увеличивающимся перфузионным давлением, и представляющим собой один из факторов, определяющих выраженность ауторегуляции коронарного потока. Этот факт отличает их от $К_{ATФ}$ -каналов, которые обладают базальной активностью, принимают участие в формировании потенциала покоя и поэтому коронароконстрикторное влияние их блокатора глибенкламида осуществляется при всех уровнях перфузионного давления, а не только в области ауторегуляции в момент активного сокращения гладкой мышцы сосудистой стенки.

При блокаде обоих типов калиевых каналов наблюдалось, по-существу, одинаковое снижение объемной скорости коронарного потока, однако, после глибенкламида развиваемое внутрижелудочковое давление уменьшалось, а после тетраэтиламмония нет. Этот факт позволяет полагать, что вызываемое глибенкламидом снижение развиваемого внутрижелудочкового давления может быть обусловлено как уменьшением перфузии миокарда, так и прямым действием препарата на $К_{ATФ}$ -каналы кардиомиоцитов. Тот факт, что тетраэтиламмоний не оказывал влияния на сократительную функцию миокарда, свидетельствует об отсутствии данных каналов в кардиомиоцитах.

В изолированных сердцах крыс, перенесших стресс, наблюдалось снижение функциональной активности $ВК_{Ca}$ - и $К_{ATФ}$ -каналов, однако снижение функциональной активности $К_{ATФ}$ -каналов было в меньшей степени, чем $ВК_{Ca}$ -каналов. При этом наибольшее влияние стресс оказал на выраженность эффекта глибенкламида в отношении реакции коронарных сосудов в ответ на снижение перфузионного давления (изменение максимального гиперемического коронарного потока), чем на его повышение (изменение индекса ауторегуляции коронарного потока).

Возможными механизмами пострессорного снижения функциональной активности калиевых каналов могут быть как характерное для стресса

увеличение образование продуктов свободнорадикального окисления (супероксид анионы, перекись водорода и др.) так и монооксид азота. Повреждение $ВК_{Ca}$ -каналов при стрессе в более высокой степени может говорить о большей стресс-чувствительности, по сравнению с $К_{ATФ}$ -каналами.

Очевидно, что дальнейшее изучение особенностей снижения активности $ВК_{Ca}$ - и $К_{ATФ}$ - каналов не только гладкомышечных клеток, но и эндотелиоцитов при стрессе создаст условия для понимания механизма нарушений коронарного кровообращения на клеточном уровне при этом состоянии.

Заключение

На основании представленных данных можно заключить:

1) В условиях интактного эндотелия стресс снижает функциональную активность как $К_{ATФ}$ -, так и $ВК_{Ca}$ -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов.

2) Уменьшение эффективности действия тетраэтиламмония на способность сосудов сердца отвечать сужением на повышение перфузионного давления и расширением на его снижение доказывает большую стресс-чувствительность $ВК_{Ca}$ -, чем $К_{ATФ}$ -каналов.

Литература

1. Манухина, Е. Б. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев, Ю. В. Архипенко // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 16-20.

2. Солодков, А. П. Изменение активности эндотелиоцитов коронарных сосудов под влиянием стресса / А. П. Солодков, А. П. Божко // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1994. – Т. 80, № 4. – С. 64-72.

3. Aversano, T. Blockade of the ATP-sensitive potassium channel modulates reactive hyperemia in the canine coronary circulation / T. Aversano, P. Ouyang, H. Silverman // Circ. Res. 1991. – Vol. 69. – P. 618–622.

4. Brayden, J. E. Regulation of arterial tone by activation of calcium-dependent potassium channels / J. E. Brayden, M. T. Nelson // Science. – 1992. – Vol. 256. – P. 532–535.

5. Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone / M. T. Nelson [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 1990. – Vol. 259. – P. C3–C18.

6. Jaggar, J. H. Voltage dependence of Ca^{2+} sparks in intact cerebral arteries / J. H. Jaggar, A. S. Stevenson, M. T. Nelson // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274. – P. C1755–C1761.

7. Nelson, M. T. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle / M. T. Nelson, J. M. Quayle // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 268. – P. 799–P. 822

8. Nerbonne, J. M. Molecular basis of functional voltage-gated K^+ channel diversity in the mammalian myocardium // J. Physiol. – 2000. – Vol. 525. – Pt. 2. – P. 285-298.