

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

© Суханова И.Ф., Кожевникова Л.М., 2025

УДК 616-092.9

Суханова И.Ф., Кожевникова Л.М.

Половой диморфизм возрастных изменений экспрессии α , β и δ субъединиц АТФ-синтазы в аорте и сердце крыс: их потенциальное влияние на сократительную функцию

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Старение является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, приводящих к ухудшению качества жизни и высокой смертности во всем мире. По мере старения населения эта ситуация с годами будет только ухудшаться. Возраст-ассоциированное снижение функции митохондрий напрямую связано с развитием фенотипа клеточного старения. **Цель** исследования – оценить половые особенности ранних возрастных изменений экспрессии генов α , β и δ субъединиц каталитического F_1 домена АТФ-синтазы в аорте и сердце крыс и их потенциальное влияние на сократительную функцию сосудов.

Методика. Эксперименты проводили на крысах самцах и самках породы Wistar в возрасте 4 и 18 мес. Силу сокращения грудного отдела аорты измеряли в изометрическом режиме, экспрессию генов оценивали при помощи ПЦР анализа. Ингибиторный анализ проводили с помощью олигомицина А (ингибитор АТФ-синтазы) и глибенкламида (блокатор K_{ATP} каналов).

Результаты. Установлено, что в сердце возрастных самцов увеличивается экспрессия генов *Atp5f1a* и *Atp5f1d*, соответственно α и δ субъединиц каталитического F_1 домена. В стареющем сердце самок наиболее значимые возрастные изменения экспрессии генов *Atp5f1a*, *Atp5f1b* и *Atp5f1d* субъединиц F_1 домена выявлены в левом предсердии, что принципиально отличалось от аналогичных показателей в левом предсердии самцов (снижение вместо повышения). Уменьшение экспрессии гена *Atp5f1b* каталитической β субъединицы АТФ-синтазы выявлено и в левом желудочке крыс самок. В аорте возрастных крыс обоего пола обнаружено снижение экспрессии генов α и β субъединиц каталитической головки F_1 и δ субъединицы центрального стержня АТФ-синтазы. Показано, что подавление активности АТФ-синтазы с помощью ингибитора олигомицина А приводило к ослаблению силы сокращения изолированных колец аорты под воздействием серотонина (5НТ) у молодых и старых крыс. Этот эффект не был обусловлен активацией K_{ATP} каналов, поскольку блокатор глибенкламид не оказывал влияния на 5НТ-индуцированную реакцию сосудов в ответ на воздействие олигомицина А.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о ранних возрастных изменениях экспрессии генов субъединиц каталитического F_1 домена АТФ-синтазы в магистральных сосудах и сердце. Выявленные половые различия в экспрессии генов позволяют предположить, что на ранних этапах старения наиболее значимое снижение синтеза АТФ возникает в сердце крыс-самок, что указывает на вероятность формирования ранних ишемических нарушений. Предположено, что высокий уровень экспрессии α субъединицы каталитического F_1 домена в стареющем сердце самцов может выступать в качестве компенсаторного механизма для обеспечения возросших потребностей в АТФ. Значительное снижение экспрессии α и β субъединиц F_1 домена в аорте возрастных крыс может негативно повлиять на процессы окислительного фосфорилирования и, как следствие, на регуляцию сосудистого тонуса.

Ключевые слова: старение; половой диморфизм; экспрессия; АТФ-синтаза; сократимость; аорта; сердце; олигомицин А; K_{ATP} ; глибенкламид

Для цитирования: Суханова И.Ф., Кожевникова Л.М. Половой диморфизм возрастных изменений экспрессии α , β и δ субъединиц АТФ-синтазы в аорте и сердце крыс: их потенциальное влияние на сократительную функцию. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 11–21.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала – Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф.; подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка материала – Суханова И.Ф.; написание текста – Кожевникова Л.М.; редактирование – Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Кожевникова Любовь Михайловна, e-mail: lubovmih@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № FGFU-2025-0006.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

Sukhanova I.F., Kozhevnikova L.M.

Sexual dimorphism of age-related changes in the expression of α , β , and δ subunits of ATP synthase in the aorta and heart of rats: their potential impact on contractile function

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russian Federation

Aging is a critical risk factor for the development of cardiovascular and cerebrovascular diseases, leading to a decline in quality of life and high mortality rates worldwide. With the aging population, this situation is expected to worsen over time. Age-associated mitochondrial dysfunction is directly linked to the development of cellular senescence phenotypes. **This study aimed** to evaluate sex-specific early age-related changes in the expression of genes encoding the α , β , and δ subunits of the catalytic F1 domain of ATP synthase in the aorta and heart of rats and their potential impact on vascular contractile function.

Methods. Experiments were conducted on male and female Wistar rats aged 4 and 18 months. The force of contraction of the thoracic aorta was measured in an isometric mode, and gene expression was assessed using PCR analysis. Inhibitory analysis was performed using oligomycin A (an ATP synthase inhibitor) and glibenclamide (a K_{ATP} channel blocker).

Results. It was found that in the hearts of aged males, there was an increase in the expression of the *Atp5f1a* and *Atp5f1d* genes, corresponding to the α and δ subunits of the catalytic F1 domain. In the aging hearts of females, the most significant age-related changes in the expression of the *Atp5f1a*, *Atp5f1b*, and *Atp5f1d* genes encoding the F1 domain subunits were observed in the left atrium, which significantly differed from similar parameters in the left atrium of males (decreased instead of increased expression). A decrease in the expression of the *Atp5f1b* gene encoding the catalytic β subunit of ATP synthase was also detected in the left ventricle of female rats. In the aortas of aged rats of both sexes, a reduction in the expression of genes encoding the α and β subunits of the catalytic head of F1 and the δ subunit of the central stalk of ATP synthase was observed. It was shown that inhibition of ATP synthase activity using the inhibitor oligomycin A led to a weakening of the contraction force of isolated aortic rings in response to serotonin (5HT) in both young and old rats. This effect was not mediated by K_{ATP} channel activation, as the blocker glibenclamide did not influence the 5HT-induced vascular response following oligomycin A exposure.

Conclusion. The obtained results indicate early age-related changes in the expression of genes encoding the subunits of the catalytic F1 domain of ATP synthase in conduit vessels and the heart. The identified sex differences in gene expression suggest that the most significant early impairments in ATP synthesis occur in the hearts of female rats, indicating a potential for early ischemic disturbances. It is hypothesized that the high level of expression of the α subunit of the catalytic F1 domain in the aging hearts of males may serve as a compensatory mechanism to meet increased ATP demands. A substantial decrease in the expression of the α and β subunits of the F1 domain in the aortas of aged rats may negatively affect oxidative phosphorylation processes and, consequently, the regulation of vascular tone.

Keywords: aging; sexual dimorphism; expression; ATP synthase; contractility; aorta; heart; oligomycin A; K_{ATP} ; glibenclamide

For citation: Sukhanova I.F., Kozhevnikova L.M. Sexual dimorphism of age-related changes in the expression of α , β , and δ subunits of ATP synthase in the aorta and heart of rats: their potential impact on contractile function. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya (Pathological physiology and experimental therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 11–21. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

Authors' contributions: concept and design of the study, material collection and processing – Kozhevnikova L.M., Sukhanova I.F.; preparation of illustrative material, statistical analysis – Sukhanova I.F.; writing the text – Kozhevnikova L.M.; editing the text – Kozhevnikova L.M., Sukhanova I.F. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Lyubov M. Kozhevnikova, Doctor of Medical Sciences, major scientific researcher of the laboratory of chronic inflammation and microcirculation Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str. 8, Moscow, 125315, Russian Federation, e-mail: lubovmih@yandex.ru

Information about the authors:

Kozhevnikova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-1323-6472>Sukhanova I.F., <https://orcid.org/0000-0002-1220-2596>**Financing.** The study was carried out as part of a state assignment № FGFU-2025-0006.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: 26.02.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

С увеличением продолжительности жизни у людей в пожилом возрасте возрастает вероятность развития различных хронических метаболических, сердечно-сосудистых, неврологических и онкологических заболеваний, которые ухудшают качество их жизни и обуславливают высокую смертность. Одним из признаков старения клетки является нестабильность генома, приводящая к нарушению экспрессии и/или активности структурных и регуляторных белков [1]. Возраст-ассоциированное снижение функции митохондрий напрямую связано с развитием фенотипа клеточного старения [2-4]. Уменьшение количества митохондрий в процессе старения приводит к нарушению энергетического обмена и снижению продукции АТФ [5-8]. Синтез АТФ в основном зависит от активности V комплекса дыхательной цепи или АТФ-синтазы (F_1F_0 -АТPase) [9]. F_1F_0 -АТPase принадлежит к семейству вращающихся АТФаз и представляет собой мембраносвязанный мультибелковый комплекс, отвечающий за производство более 95% всего пула АТФ клетки [10]. Он состоит из 29 субъединиц, из которых – 27 ядерно-кодируемые и 2 митохондриально-кодируемые белки (АТР6 и АТР8) [11].

F_1F_0 -АТPase содержит головной F_1 и мембранный F_0 домены [12]. Домен F_1 ответствен за синтез АТФ, F_0 – за транслокацию протонов. Каталитическая головка F_1 состоит из чередующихся α и β субъединиц и центрального стебля, содержащего по одной субъединице γ , δ и ϵ . Домен F_0 состоит из ротора, периферического стебля и дополнительных субъединиц [9, 13, 14]. Эти два домена связаны центральным стеблем, вращающимся внутри области F_1 , и стационарным периферическим стеблем (субъединицы F6 или a, b, d и OSCP). Периферический стебель участвует в процессе димеризации и олигомеризации F_1F_0 -АТPase, в изменении изгибов мембран митохондрий, в формировании крист и является важным компонентом всех ротационных фаз [15]. Образование димеров митохондриальной F_1F_0 -АТPase имеет решающее значение для формирования правильной структуры и функции митохондрий. С учетом сложности механизмов взаимодействия между белками комплекса F_1F_0 -АТPase, даже незначительные нарушения структуры фермента приводят к ингибированию синтеза АТФ.

Нарушения функции F_1F_0 -АТPase приводят к различным патологическим состояниям [14]. Показано, что ингибирование F_1F_0 -АТPase в кардиомиоцитах крыс инициирует возникновение окислительного стресса и повышение уровня внутриклеточного кальция, что в конечном итоге вызывает гибель клеток [16]. Доказано, что снижение функции митохондрий на протяжении всей жизни напря-

мую связано с процессом старения [1, 2, 12]. Однако точные последствия дисфункции F_1F_0 -АТPase для человека до сих пор остаются неясными [17]. Тем не менее, мутации или дефекты этого фермента могут привести к различным сердечно-сосудистым, нейродегенеративным и метаболическим заболеваниям [12, 18-20]. В настоящем исследовании были оценены особенности ранних возрастных изменений экспрессии α , β и δ субъединиц каталитического F_1 домена F_1F_0 -АТPase в аорте и сердце крыс, и их потенциальное влияние на сократительную функцию сосудов в зависимости от пола животного.

Методика

Эксперименты проведены на крысах самцах и самках породы Вистар в возрасте 4 мес (молодые) и 18 мес (здесь и далее именуемые возрастными или пожилыми, поскольку по данным литературы старыми считаются крысы в возрасте 24-26 и более месяцев). Физиологические эксперименты проводили на самцах ($n=72$, из них 36 молодых и 36 возрастных крыс). Сравнительный ПЦР анализ проводили на самцах и самках ($n=56$, в группах соответственно по 14 молодых и 14 возрастных животных). Данное исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Этического комитета Института общей патологии и патофизиологии, и было утверждено Комитетом по этике (протокол № 1а от 02.10. 2020).

Выделение фрагментов грудного отдела аорты крыс и измерение силы сокращения в изометрическом режиме. Анестезированных крыс (25% раствор уретана, 4 мл/кг) декапитировали, извлекали грудной отдел аорты. Аорту помещали в раствор Кребса-Хенселейта, охлажденный до +4°C. Состав раствора Кребса-Хенселейта в мМ: NaCl – 121; KCl – 4,69; KH_2PO_4 – 1,1; $NaHCO_3$ – 23,8; $MgSO_4$ – 1,6; $CaCl_2$ – 1,6; ЭДТА – 0,032; D-глюкоза – 8. Фрагменты аорты нарезали на кольца шириной 1,5-2,2 мм, которые крепили на держателях, помещенных в раствор Кребса-Хенселейта, аэрируемый карбогеном (5% CO_2 в O_2) в проволочном четырехканальном миографе (DanishMyo Technology, модель Multi Myograph System – 620M). После достижения в камерах миографа температуры раствора $37,0 \pm 0,5^\circ C$ фрагменты аорты растягивали радиально до оптимального диаметра просвета, соответствующего 90% пассивного диаметра сосуда при 100 мм Hg. После процедуры растяжения и последующего периода стабилизации в течение 40 мин жизнеспособность сосудов проверяли с помощью 0,1 мкМ норадrenalина – агониста адренорецепторов (Sigma, США). Сохранность эндотелия тестировали с помощью агониста мускариновых рецепторов 10 мкМ карбахола – негидролизруемого ацетилхолинэстеразами аналога ацетилхолина (Sigma, США). Реакцию сосудов в ответ на воздействие воз-

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

растающих концентраций серотонина (5HT, Sigma, США) оценивали в присутствии и в отсутствие ингибитора F_1F_0 -АТФазе олигомицина А, а также блокатора АТФ-зависимых калиевых каналов (K_{ATP}) глибенкламида (Sigma, США). Результаты исследований на изолированных сосудах обрабатывали в Microsoft Excel с использованием данных силы сокращения сосудов (mN), экспортированных из программного обеспечения миографа (LabChartPro).

Выделение РНК. Извлеченные из организма крыс сердце и аорту помещали в раствор RNAlater (США, Ambion) и хранили до выделения РНК при температуре -20°C . Ткани измельчали в жидком азоте. Экстракцию РНК проводили с использованием набора GeneJET™ (ThermoFisher Scientific Inc., США) согласно протоколу производителя. Для предотвращения загрязнения геномной ДНК выделенную РНК обрабатывали ДНКазой I (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора Revert Aid H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher Scientific Inc., США) в соответствии с инструкцией производителя, используя случайные гексамерные праймеры.

Количественную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили с использованием набора qPCRmix-HS («Евроген», Россия) согласно инструкции производителя праймеров. Праймеры были подобраны, синтезированы и валидированы ООО «ДНК-Синтез» (Россия). ПЦР проводили в амплификаторе CFX96 Cyler-RealTime PCR Detection System (BioRad Laboratories, Inc., США) в 96-луночном планшете. Для нормализации уровней экспрессии генов использовали β -актин. Различия в экспрессии целевого гена оценивали по изменению соотношения уровней мРНК гена/мРНК β -актина. Объектами исследований были гены *Atp5f1a*, *Atp5f1b* и *Atp5f1d* соответственно α , β и δ субъединиц каталитического F_1 домена F_1F_0 -АТФазе. Результаты обрабатывали в Microsoft Excel с использованием алгоритма $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism 8. Для сравнения средних значений и статистических различий между двумя группами использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Предварительно была выполнена верификация соответствия выборок нормальному распределению. Расхождения считались достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения средних значений и статистических различий между 3 и более группами использовали дисперсионный анализ (ANOVA). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартной ошибки среднего значения (SEM).

Результаты

Сердце. Как показано на **рис. 1**, в сердце стареющих крыс-самцов в левом желудочке и предсердиях увеличи-

вается экспрессия генов *Atp5f1a* и *Atp5f1d*, ответственных за синтез α субъединицы каталитической головки и δ субъединицы центрального стержня F_1 домена F_1F_0 -АТФазе. Иные изменения были зафиксированы в стареющем сердце крыс-самок: значительное снижение уровня мРНК для α , β и δ субъединиц в левом предсердии (**рис. 1, б/б**) и каталитической β субъединицы фермента в левом желудочке (**рис. 1, а/а**). В правом предсердии возрастных самок, как и у крыс-самцов, выявлено только повышение экспрессии гена *Atp5f1d* субъединицы δ (**рис. 1, в/с**).

Аорта. Установлено, что в процессе старения в аорте возрастных крыс (18 мес) обоего пола наблюдается значительное снижение уровня мРНК α и β субъединиц каталитического домена F_1 по сравнению с аналогичными показателями в сосудах молодых крыс (**рис. 2**). В тканях аорты возрастных крыс и самцов и самок отмечалась лишь тенденция к уменьшению содержания мРНК δ субъединицы центрального стебля F_1 домена (**рис. 2**).

Было предположено, что связанное с возрастом снижение экспрессии генов *Atp5f1a*, *Atp5f1b* может приводить к уменьшению каталитической активности фермента и, как следствие, к нарушению синтеза АТФ из аденозиндифосфата (АДФ) и фосфата путем вращательного катализа. Важно было понять, как снижение внутриклеточного содержания АТФ может повлиять на сократительную функцию магистральных сосудов молодых и старых крыс. Для этого в экспериментах на изолированных фрагментах аорты было исследовано влияние ингибитора F_1F_0 -АТФазе олигомицина А на 5HT-индуцированное сокращение. Олигомицин А ингибирует окислительное фосфорилирование в митохондриях, блокируя синтез АТФ через сайт связывания на субъединице F_0 домена [21-23]. В экспериментах на культуре нейронов гиппокампа было показано, что добавление олигомицина А приводит к резкому снижению внутриклеточной концентрации АТФ [24].

Эффект олигомицина А на 5HT-индуцированное сокращение оценивали на изолированных фрагментах аорты крыс-самцов, поскольку характер возрастных изменений экспрессии генов субъединиц F_1 домена не зависел от пола животного. Установлено, что инкубация колец аорты как молодых, так и возрастных крыс с олигомицином А в дозе 5 мкМ в течение 30 мин приводила к значительному снижению сократительного ответа сосудов на воздействие 5HT в возрастающих концентрациях. Как показано на **рис. 3**, в присутствии олигомицина А наблюдается смещение кривой зависимости «концентрация-эффект» вправо. Отмечено, что под влиянием ингибитора F_1F_0 -АТФазе снижается чувствительность сосудов молодых крыс к действию не только высоких, но и низких концентраций 5HT, что косвенно свидетельствует о большей за-

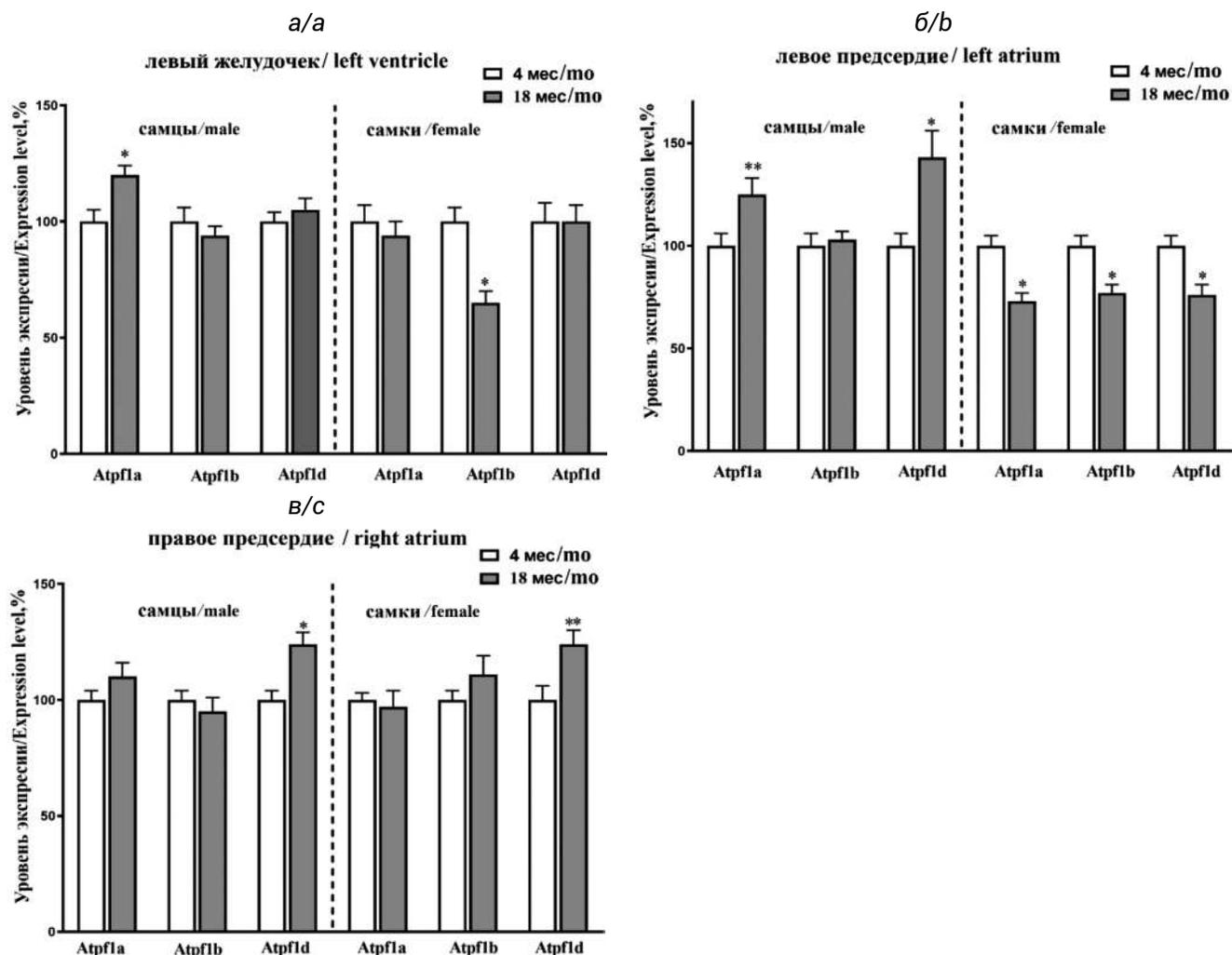


Рис. 1. Влияние пола и возраста на уровень экспрессии генов *Atp5f1a*, *Atp5f1b* и *Atp5f1d*, соответственно субъединиц α , β и δ в левом желудочке и предсердиях крыс. Здесь и далее значение экспрессии для каждого исследуемого гена нормировали на экспрессию референсного гена β -актина в том же образце ткани. Содержание мРНК каждого исследуемого белка выражено в процентах от среднего значения содержания того же белка в группе молодых крыс-самцов или самок, принятого за 100%. * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$ по сравнению с контролем (крысы 4 мес).

Fig. 1. The influence of sex and age on the expression levels of the genes *Atp5f1a*, *Atp5f1b*, and *Atp5f1d*, corresponding to the α , β , and δ subunits, respectively, in the left ventricle and atria of rats. In all subsequent figures, the expression level of each studied gene was normalized to the expression of the reference gene β -actin in the same tissue sample. The mRNA content of each studied protein is expressed as a percentage of the average content of the same protein in the group of young male or female rats, which was set as 100%. * $p < 0.01$; $p < 0.05$ compared to control (rats at 4 months).

висимости трансдукции сигнала, реализуемого 5HT рецепторами, от внутриклеточного уровня АТФ по сравнению с сосудами возрастных крыс (рис. 3).

Олигомицин А влиял не только на силу, но и кинетику 5HT-индуцированного сократительного ответа магистральных сосудов крыс. В отсутствие олигомицина А фаза тонического сокращения колец аорты на фоне максимальной концентрации 5HT сохранялась в течение длительного времени, в то время как в присутствии ингиби-

тора наблюдалось значительное снижение ее продолжительности (рис. 4, а/а). Было предположено, что одним из механизмов действия олигомицина А является подавление синтеза АТФ и, как следствие, повышение активности калиевых АТФ-зависимых каналов (K_{ATP}) на мембране митохондрий и плазмолеммы.

Далее мы оценили возможную связь между возрастными изменениями экспрессии генов субъединиц каталитического F_1 домена с активностью K_{ATP} , которые дей-

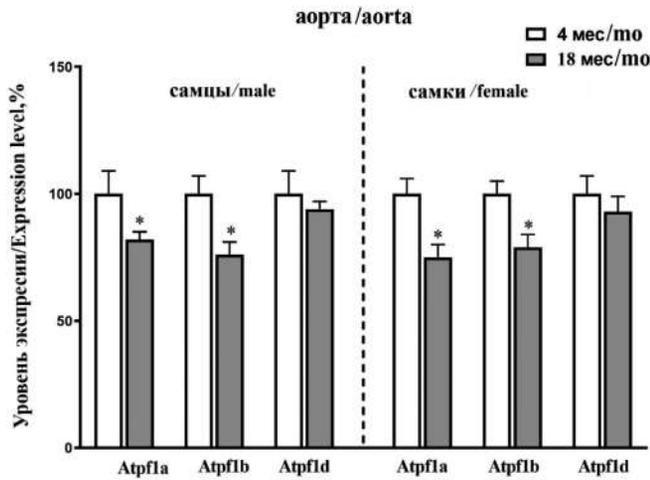


Рис. 2. Влияние пола и возраста на уровень экспрессии генов *Atp5f1a*, *Atp5f1b* и *Atp5f1d*, соответственно субъединиц α , β и δ в аорте крыс. * $p < 0,01$ по сравнению с контролем (крысы 4 мес).

Fig. 2. The influence of sex and age on the expression levels of the genes *Atp5f1a*, *Atp5f1b*, and *Atp5f1d*, correspond to the α , β , and δ subunits in the rat aorta. $p < 0.01$ compared to control (rats 4 months).

ствуют как молекулярные датчики, подавляемые АТФ и активируемые АДФ, и тем самым связывают клеточный метаболизм с возбудимостью клеточной мембраны [25]. Установлено, что предварительная инкубация колец аорты молодых крыс с блокатором K_{ATP} глибенкла-

мидом (3 мкМ, 20 мин) не оказывала влияния ни на силу, ни на кинетику сократительного ответа аорты на воздействие 5НТ в возрастающих концентрациях (**рис. 5, а/а**).

В следующей серии экспериментов сосуды инкубировали в течение 20 мин с глибенкламидом, после чего в камеру добавляли олигомицин А. Общее время инкубации сосудов с препаратами составляло 40 мин. Как в присутствии, так и в отсутствие глибенкламида воспроизводится одинаковый ингибирующий эффект олигомицина А на силу (**рис. 3, а/а; 5, б/б**) и кинетику (**рис. 4, б/б**) 5НТ-индуцированного сокращения. В сосудах преимущественно экспрессируется подтип SUR2A/Kir6.1 каналов [26], которые, как было продемонстрировано ранее, нечувствительны к нарушению клеточного метаболизма [27], что, по-видимому, объясняет отсутствие ингибирующего эффекта глибенкламида на фоне подавления синтеза АТФ олигомицином А.

Неожиданными оказались результаты экспериментов на сосудах возрастных крыс. Инкубация колец аорты с глибенкламидом приводила к значительному снижению 5НТ-индуцированного сокращения, о чем свидетельствовало смещение кривой доза-эффект вправо (**рис. 6, а/а**). Отмечено, что при совместном применении глибенкламида с олигомицином А ослабление сократительного ответа аорты возрастных крыс на воздействие 5НТ было более значимым, чем при их раздельном воздействии, что свидетельствовало о суммации ингибирующего эффекта, главным образом в ответ на низкие концентрации 5НТ (**рис. 3, б/б; рис. 6**).

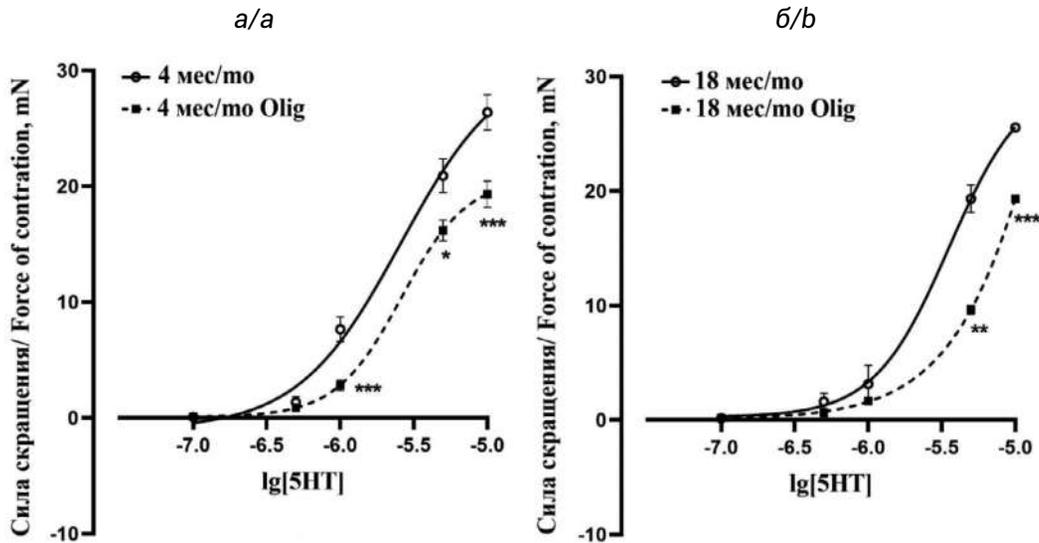


Рис. 3. Зависимости «концентрация-эффект» в ответ на воздействие 5НТ на изолированные фрагменты аорты (а) молодых и (б) возрастных крыс-самцов в отсутствие (контроль), и в присутствии олигомицина А. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Fig. 3. Concentration-effect dependencies in response to 5HT exposure on isolated segments of the aorta (a) from young and (б) aged male rats in the absence (control) and presence of oligomycin A. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ compared to control.

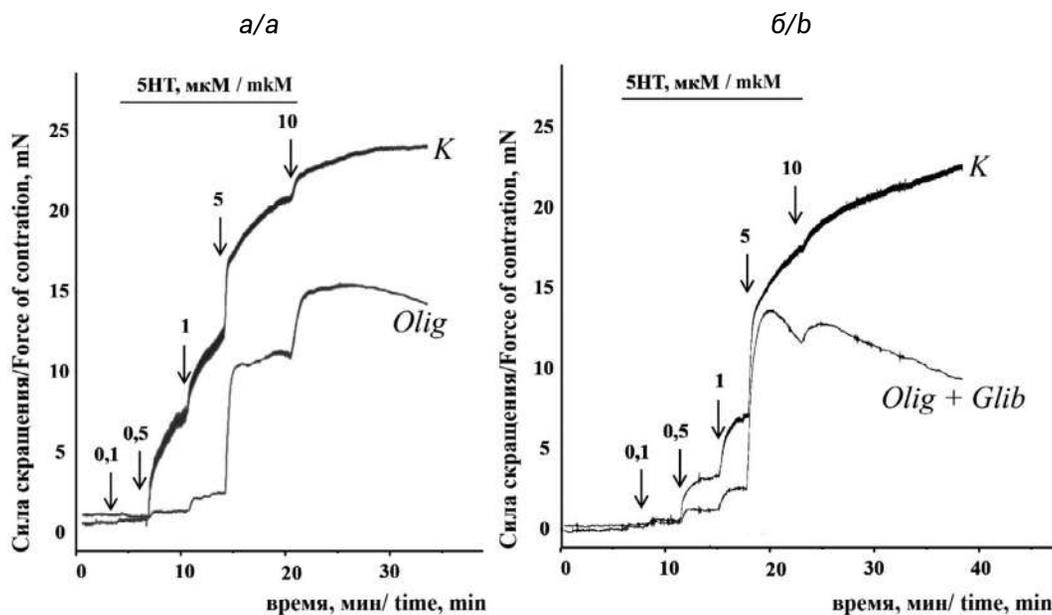


Рис. 4. Репрезентативные диаграммы, показывающие влияние (а) олигомицина А и (б) олигомицина А в сочетании с глибенкламидом на 5HT-индуцированное сокращение колец аорты крыс-самцов.

Fig. 4. Representative diagrams showing the effects of (a) oligomycin A and (b) oligomycin A in combination with glibenclamide on 5-HT-induced contraction of aortic rings in male rats.

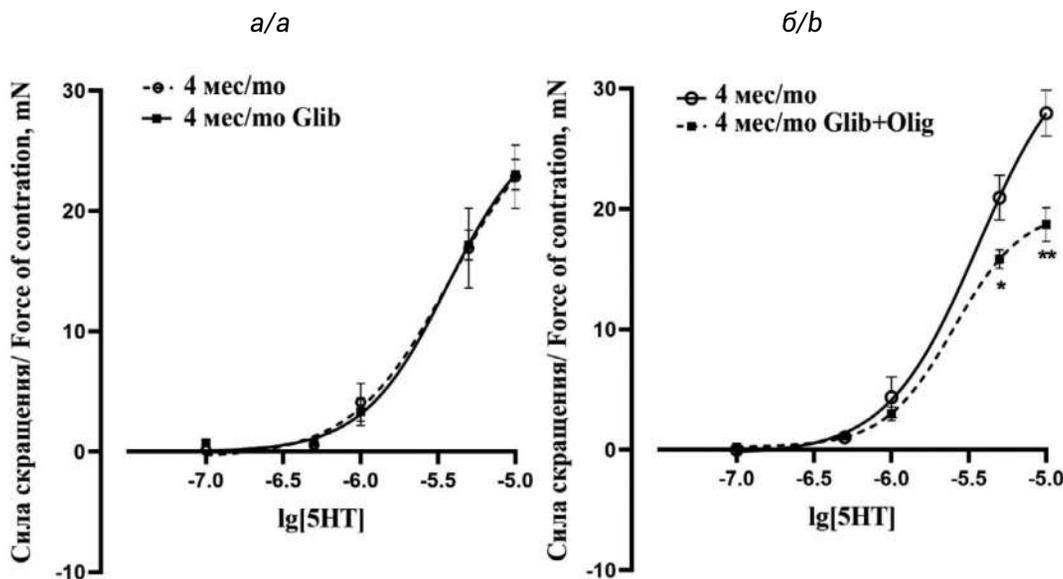


Рис. 5. Зависимости «концентрация-эффект» в ответ на воздействие 5HT на изолированные фрагменты аорты молодых самцов в присутствии (а) глибенкламида и (б) глибенкламида в сочетании с олигомицином А. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем (глибенкламид).

Fig. 5. Concentration-effect dependencies in response to 5HT exposure on isolated segments of the aorta from young males in the presence of (a) glibenclamide and (b) glibenclamide combined with oligomycin A. * $p < 0.05$; $p < 0.01$ compared to control (glibenclamide).

Обсуждение

В настоящем исследовании мы оценили влияние возраста и пола на экспрессию важнейших субъединиц каталити-

ческого F_1 домена V комплекса дыхательной цепи митохондрий в различных отделах сердца и в магистральных сосудах. Митохондриальная дисфункция и клеточное старение тесно взаимосвязаны. Несмотря на значительный прогресс

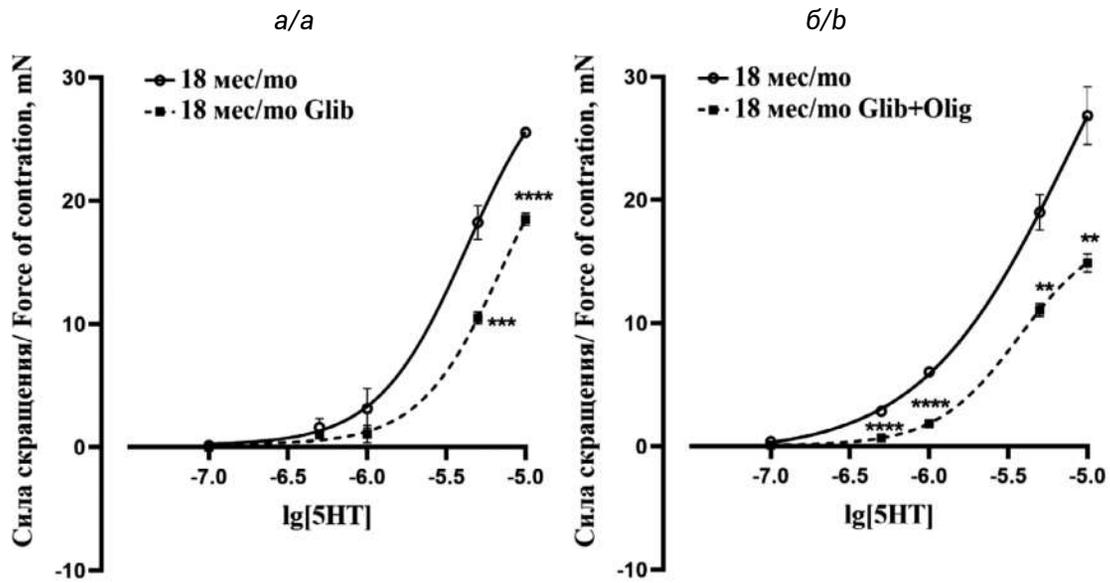


Рис. 6. Зависимости «концентрация-эффект» в ответ на воздействие 5HT на изолированные фрагменты аорты возрастных самцов в присутствии (а) глибенкламида и (б) глибенкламида в сочетании с олигомицином А. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$ по сравнению с контролем (глибенкламид).

Fig. 6. Concentration-effect dependencies in response to 5HT exposure on isolated segments of the aorta from aged males in the presence of (a) glibenclamide and (b) glibenclamide combined with oligomycin A. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$ compared to control (glibenclamide).

в понимании механизмов клеточного старения, достигнутый за последние годы, многие вопросы остаются нерешёнными, в том числе, вопрос о наиболее важных факторах, вызывающих митохондриальную дисфункцию при старении. Нарушения функции I, III и IV комплексов дыхательной цепи переноса электронов были продемонстрированы на различных моделях клеточного старения [2, 28-30]. Снижение активности V комплекса также приводит к угнетению окислительного фосфорилирования [31-33]. Интерес к изучению возрастных изменений V комплекса значительно возрос после того как его стали рассматривать в качестве молекулярной составляющей mPTP (mitochondrial permeability transition pore) — канала, постоянное открытие которого играет ключевую роль в гибели клеток при различных повреждениях [34, 35]. Предполагается, что связывание Ca^{2+} с β -каталитическим участком домена F_1 запускает открытие mPTP канала, превращая F_1F_0 -АТФазе из уникального фермента, сохраняющего энергию в клетках, в структуру, рассеивающую энергию и способствующую их гибели.

До сих пор остаётся открытым вопрос о том, происходят ли в сердце пожилых людей изменения окислительного метаболизма в митохондриях. В стареющих кардиомиоцитах F_1F_0 -АТФазе частично теряет способность переключаться в каталитический режим работы, что ускоряет деполяризацию митохондриальной мембраны во время ишемии и ухудшает восстановление энергии при реперфузии

[17, 36]. На сегодняшний день набор методических инструментов для изучения роли субъединиц F_1F_0 -АТФазы в развитии сердечно-сосудистой патологии весьма ограничен.

Нами впервые были обнаружены ранние возрастные изменения экспрессии генов *Atp5f1a*, *Atp5f1b* соответственно α и β субъединиц каталитической головки и *Atp5f1d* субъединицы δ центрального стержня F_1 домена F_1F_0 -АТФазе. Эти изменения зависели от пола крыс. Так, у крыс-самцов в процессе старения в левых отделах сердца возрастает содержание мРНК для α субъединицы, в предсердиях — для субъединицы δ . Экспрессия гена каталитической β субъединицы оставалась неизменной (рис. 1). В стареющем сердце крыс-самок наиболее значимые возрастные изменения экспрессии генов *Atp5f1a*, *Atp5f1b* и *Atp5f1d* субъединиц F_1 домена выявлены в левом предсердии, которые принципиально отличались от аналогичных показателей в левом предсердии самцов (снижение вместо повышения). Кроме того, с возрастом уменьшение экспрессии гена *Atp5f1b* каталитической β субъединицы F_1F_0 -АТФазе обнаружено и в левом желудочке крыс-самок.

Каталитические участки связывания нуклеотидов определяются в основном β -субъединицами F_1 домена, в то время как α -субъединицы связывают Mg -АТФ, который не участвует в каталитическом цикле [13, 37]. Ранее было продемонстрировано снижение содержания β -субъединицы в субмитохондриальных частицах, полученных

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

из сердца старых крыс (24 месяца), по сравнению с аналогичными показателями в сердце взрослых крыс (12 месяцев) [31]. Левое предсердие и левый желудочек являются более энергоёмкими по сравнению с правыми отделами сердца. Мы полагаем, что снижение экспрессии β субъединицы в левых отделах сердца возрастных крыс-самок может свидетельствовать о негативном влиянии старения на энергетический метаболизм, в основе которого лежит дисбаланс между потреблением и воспроизведением энергии в кардиомиоцитах. О вероятности развития ранних ишемических нарушений в левом предсердии стареющего сердца самок свидетельствует не только сниженный уровень мРНК α/β субъединиц, но и субъединицы δ центрального стержня, которая играет важную роль в сопряжении переноса протонов и выработки АТФ [38, 39]. Ранее показано, что при гипоксии в мышечных тканях наблюдается значительное снижение экспрессии мРНК субъединиц α , β , δ , γ и ϵ домена F_1 и синтеза АТФ [40–42].

Отмечено, что только у крыс-самцов с возрастом в левых отделах сердца возрастает экспрессия α субъединицы F_1 домена (рис. 1). Недавние исследования на пациентах с сердечной патологией и в экспериментах на моделях кардиомиопатии у мышей показали, что избыточная экспрессия гена *ATP5F1A* субъединицы α предотвращает прогрессирование сердечной недостаточности и способствует обратному ремоделированию сердца. Выявлена прямая корреляция между повышенной экспрессией гена α субъединицы и возросшим синтезом АТФ в кардиомиоцитах [43]. Предположено, что высокий уровень экспрессии α -субъединицы каталитического F_1 домена в стареющем сердце самцов может выступать в качестве компенсаторного механизма для обеспечения возросших потребностей в АТФ.

Установлено, что с возрастом в аорте крыс значительно снижается экспрессия α и β субъединиц каталитического домена F_1 (рис. 2), что может негативно повлиять на синтез АТФ и, как следствие, на функцию гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов. Трансдукция внутриклеточной сигнализации, работа ионных каналов, регуляция гомеостаза Ca^{2+} и многие другие процессы связаны с АТФ-зависимым фосфорилированием. В экспериментах на изолированных фрагментах аорты впервые было показано, что при подавлении активности F_1F_0 -АТФазы с помощью олигомицина А уменьшается сила 5НТ-индуцированного сокращения сосудов молодых и возрастных крыс (рис. 3).

Известно, что при отсутствии метаболических нарушений, K_{ATP} в сосудах функционально неактивны [27]. Действительно, судя по результатам наших исследований, блокатор K_{ATP} глибенкламид не оказывал влияния на силу и кинетику 5НТ-индуцированного сокращения колец аорты молодых крыс (рис. 5а). Неожиданными оказались данные

о парадоксальной реакции сосудов возрастных животных на воздействие 5НТ после их инкубации с глибенкламидом. Имеется много данных о неселективности действия производных сульфонилмочевины по отношению к K_{ATP} в сосудах [44–47]. В частности, глибенкламид активирует сАМР-Ерас2-Rap1 сигнальный каскад [48, 49]. Ранее мы показали, что в аорте старых крыс-самцов (24 мес) в 2 и 1,5 раза возрастает содержание мРНК для белков Ерас1 и Ерас2 соответственно [50]. Активация этих белков в сосудах приводит к снижению силы индуцированного сокращения [51, 52]. Возможно, вызванное глибенкламидом ослабление индуцированного сокращения стареющих сосудов является результатом его активирующего действия на сАМР-Ерас2-Rap1 сигнальный каскад. Полученные данные о суммации ингибирующих эффектов глибенкламида и олигомицина А на 5НТ-индуцированное сокращение аорты косвенно свидетельствуют о наличии несвязанного с K_{ATP} каналами механизма действия глибенкламида и ставят под сомнение его избирательность действия как блокатора АТФ-зависимых калиевых каналов.

Заключение

Впервые получены данные о половом диморфизме возрастных изменений экспрессии генов субъединиц каталитического F_1 домена F_1F_0 -АТФазы. Предположено, что на ранних этапах старения наиболее значимые изменения метаболических процессов, связанные с нарушением синтеза АТФ, развиваются в сердце крыс-самок, что указывает на вероятность возникновения ранних ишемических повреждений. Высокий уровень экспрессии α субъединицы F_1 домена в стареющем сердце самцов может выступать в качестве компенсаторного механизма для обеспечения возросших потребностей в АТФ. Предположено, что значительное снижение экспрессии α и β субъединиц F_1 домена в аорте возрастных крыс обоего пола может приводить к дисрегуляции сосудистого тонуса и в совокупности с изменениями, выявленными в сердце, инициировать развитие сердечно-сосудистой патологии.

Литература

(п.п. 1–49 см. References)

50. Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф., Семенова Н.П., Крыжановский С.А. Половые различия возрастных изменений экспрессии риподиновых RYR2 и инозитол-1,4,5-трисфосфатных IP3R1,2,3 рецепторов и их модуляторов САМ и ЕРАС в аорте и миокарде крыс. *Биологические мембраны*. 2020; 37(6): 453–65. <https://doi.org/10.31857/S0233475520050084>
51. Кожевникова Л.М., Авдонин П.В. Агонист 5НТ1А-рецепторов серотонина 8-ОН-DРАТ увеличивает силу сокращения аорты и брыжечной артерии крысы в присутствии эндотелина-1 или вазопрессина, но вызывает расслабление сосудов, предсокращенных

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

норадреналином. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2010; (1): 44-53.

52. Суханова И.Ф., Кожевникова Л.М., Миронова Г.Ю., Авдонин П.В. Ингибитор белков ERAC ESI-09 устраняет тоническую фазу сокращения аорты крысы, вызванную эндогенными вазоконстрикторами. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2017; (2): 149-56. <https://doi.org/10.7868/S0002332917020217>

References

- Aunan J.R., Watson M.M., Hagland H.R., Søreide K. Molecular and biological hallmarks of ageing. *Br J Surg*. 2016; 103(2): e29-46. <https://doi.org/10.1002/bjs.10053>
- Miwa S., Kashyap S., Chini E., von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J Clin Invest*. 2022; 132(13): e158447. <https://doi.org/10.1172/jci158447>
- Martic I., Papaccio F., Bellei B., Cavinato M. Mitochondrial dynamics and metabolism across skin cells: implications for skin homeostasis and aging. *Front Physiol*. 2023; 14: 1284410. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1284410>
- Vidali S., Feichtinger R.G., Emberger M., Brunner S.M., Gaisbauer S., Blatt T., et al. B. Ageing is associated with a reduction in markers of mitochondrial energy metabolism in the human epidermis. *Exp Dermatol*. 2023; 32(6): 900-905. <https://doi.org/10.1111/exd.14778>
- Gao X., Yu X., Zhang C., Wang Y., Sun Y., Sun H., et al. Telomeres and Mitochondrial Metabolism: Implications for Cellular Senescence and Age-related Diseases. *Stem Cell Rev Rep*. 2022; 18(7): 2315-27. <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10370-8>
- Qi X., Rusch N.J., Fan J., Mora C.J., Xie L., Mu S., et al. Mitochondrial proton leak in cardiac aging. *Geroscience*. 2023; 45(4): 2135-43. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00757-x>
- Cheng J., Nanayakkara G., Shao Y., Cueto R., Wang L., Yang W.Y., et al. Mitochondrial proton leak plays a critical role in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 982: 359-70. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_20
- Zhang C., Gao X., Li M., Yu X., Huang F., et al. The role of mitochondrial quality surveillance in skin aging: focus on mitochondrial dynamics, biogenesis and mitophagy. *Ageing Res Rev*. 2023; 87:101917. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101917>
- Althaher A.R., Alwahsh M. An overview of ATP synthase, inhibitors, and their toxicity. *Heliyon*. 2023; 9(11): e22459. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22459>
- Patel B.A., D'Amico T.L., Blagg B.S.J. Natural Products and Other Inhibitors of F1FO ATP Synthase. *Eur J Med Chem*. 2020; 207: 112779. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112779>
- He J., Ford H.C., Carroll J., Douglas C., Gonzales E., Ding S., et al. Assembly of the membrane domain of ATP synthase in human mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115(12): 2988-93. <https://doi.org/10.1073/pnas.1722086115>
- Del Dotto V., Musiani F., Baracca A., Solaini G. Variants in human ATP synthase mitochondrial genes: biochemical dysfunctions, associated diseases, and therapies. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(4): 2239. <https://doi.org/10.3390/ijms25042239>
- Spikes T.E., Montgomery M.G., Walker J.E. Interface mobility between monomers in dimeric bovine ATP synthase participates in the ultrastructure of inner mitochondrial membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021; 118(8): e2021012118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2021012118>
- Lai Y., Zhang Yu, Zhou S., Xu J., Du Z., Feng Z., et al. Structure of the human ATP synthase. *Mol Cell*. 2023; 83(12): 2137-2147.e4. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.04.029>
- Colina-Tenorio L., Dautant A., Miranda-Astudillo H., Giraud M.-F., González-Halphen D. The peripheral stalk of rotary ATPases. *Front Physiol*. 2018; 9: 1243. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01243>
- Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D. Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res*. 2013; 113(6): 709-24. <https://doi.org/10.1161/circresaha.113.300376>
- Galber C., Carissimi S., Baracca A., Giorgio V. The ATP Synthase Deficiency in Human Diseases. *Life (Basel)*. 2021; 11(4): 325. <https://doi.org/10.3390/life11040325>
- Long Q., Yang K., Yang Q. Regulation of mitochondrial ATP synthase in cardiac pathophysiology. *Am J Cardiovasc Dis*. 2015; 5(1): 19-32. PMID: 26064790
- Tran L., Langlais P.R., Hoffman N., Roust L., Katsanos C.S. Mitochondrial ATP synthase β -subunit production rate and ATP synthase specific activity are reduced in skeletal muscle of humans with obesity. *Exp Physiol*. 2019; 104(1): 126-35. <https://doi.org/10.1113/ep087278>
- Dautant A., Meier T., Hahn A., Tribouillard-Tanvier D., di Rago J.-P., Kucharczyk R. ATP synthase diseases of mitochondrial genetic origin. *Front Physiol*. 2018; 9: 329. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00329>
- Symersky J., Osowski D., Walters D.E., Mueller D.M. Oligomycin frames a common drug-binding site in the ATP synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(35): 13961-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1207912109>
- Ratajczak K., Lukasiak A., Grel H., Dworakowska B., Jakiela S., Stobiec-ka M. Monitoring of dynamic ATP level changes by oligomycin-modulated ATP synthase inhibition in SW480 cancer cells using fluorescent "On-Off" switching DNA aptamer. *Anal Bioanal Chem*. 2019; 411(26): 6899-911. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-02061-0>
- Mackieh R., Al-Bakkar N., Kfoury M., Roufayel R., Sabatier J.-M., Fajloun Z. Inhibitors of ATP synthase as new antibacterial candidates. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12(4): 650. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040650>
- Surin A.M., Khiroug S., Gorbacheva L.R., Khodorov B.I., Pinelis V.G., Khiroug L. Comparative analysis of cytosolic and mitochondrial ATP synthesis in embryonic and postnatal hippocampal neuronal cultures. *Front Mol Neurosci*. 2013; 5: 102. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2012.00102>
- Wang Z., Bian W., Yan Y., Zhang D.-M. Functional regulation of K_{ATP} channels and mutant insight into clinical therapeutic strategies in cardiovascular diseases. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 868401. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.868401>
- Morrissey A., Rosner E., Lanning J., Parachuru L., Chowdhury P.D., Han S., et al. Immunolocalization of KATP channel subunits in mouse and rat cardiac myocytes and the coronary vasculature. *BMC Physiol*. 2005; 5:1. <https://doi.org/10.1186/1472-6793-5-1>
- Li C., Cui W., Wang H. Sensitivity of K_{ATP} channels to cellular metabolic disorders and the underlying structural basis. *Acta Pharmacol Sin*. 2016; 37(1): 134-42. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.134>
- Yoon G., Kim H.-J., Yoon Y.-S., Cho H., Lim I.K., Lee J.-H. Iron chelation-induced senescence-like growth arrest in hepatocyte cell lines: association of transforming growth factor beta1 (TGF-beta1)-mediated p27Kip1 expression. *Biochem J*. 2002; 366(Pt 2): 613-21. <https://doi.org/10.1042/bj20011445>
- Yoon Y.-S., Lee J.-H., Hwang S.-C., Choi K.S., Yoon G. TGF beta1 induces prolonged mitochondrial ROS generation through decreased complex IV activity with senescent arrest in Mv1Lu cells. *Oncogene*. 2005; 24(11): 1895-903. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208262>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.11-21

30. Lesnefsky E.J., Chen Q., Hoppel C.L. Mitochondrial Metabolism in Aging Heart. *Circ Res.* 2016; 118(10): 1593-611. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.307505>
31. Guerrieri F., Capozza G., Fratello A., Zantoni F., Papa S. Functional and molecular changes in FoF1 ATP-synthase of cardiac muscle during aging. *Cardioscience.* 1993; 4(2): 93-8. PMID: 8347797
32. Hoppel C.L., Lesnefsky E.J., Chen Q., Tandler B. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular aging. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 982: 451-64. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_24
33. Bellanti F., Romano A.D., Giudetti A.M., Rollo T., Blonda M., Tamborra R., et al. Many faces of mitochondrial uncoupling during age: damage or defense? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68(8): 892-902. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls332>
34. Bou-Teen D., Fernandez-Sanz C., Miro-Casas E., Nichtova Z., Bonzon-Kulichenko E., Casós K., et al. Defective dimerization of FoF1-ATP synthase secondary to glycation favors mitochondrial energy deficiency in cardiomyocytes during aging. *Aging Cell.* 2022; 21(3): e13564. <https://doi.org/10.1111/acel.13564>
35. Nath S.A. A novel conceptual model for the dual role of FOF1-ATP synthase in cell life and cell death. *BioMol Concepts.* 2020; 11(1): 143-52. <https://doi.org/10.1515/bmc-2020-0014>
36. Fernandez-Sanz C., Ruiz-Meana M., Castellano J., Miro-Casas E., Nuñez E., Inserte J., et al. Altered FoF1 ATP synthase and susceptibility to mitochondrial permeability transition pore during ischaemia and reperfusion in aging cardiomyocytes. *Thrombosis and Haemostasis.* 2015; 113(3): 441-51. <https://doi.org/10.1160/th14-10-0901>
37. Davies K.M., Strauss M., Daum B., Kief J.H., Osiewicz H.D., Rycovska A., et al. Macromolecular organization of ATP synthase and complex I in whole mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(34): 14121-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103621108>
38. Kühlbrandt W. Structure and mechanisms of F-Type ATP synthases. *Annu Rev Biochem.* 2019; 88: 515-49. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-110903>
39. Spikes T.E., Montgomery M.G., Walker J.E. Structure of the dimeric ATP synthase from bovine mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117(38): 23519-26. <https://doi.org/10.1073/pnas.2013998117>
40. Martinez-Cruz O., Garcia-Carreño F., Robles-Romo A., Varela-Romero A., Muhlia-Almazan A. Catalytic subunits atp α and atp β from the Pacific white shrimp *Litopenaeus vannamei* F(O)F(1) ATP-synthase complex: cDNA sequences, phylogenies, and mRNA quantification during hypoxia. *J Bioenerg Biomembr.* 2011; 43(2): 119-33. <https://doi.org/10.1007/s10863-011-9340-0>
41. Martinez-Cruz O., Arvizu-Flores A., Sotelo-Mundo R.R., Muhlia-Almazan A. The nuclear encoded subunits gamma, delta and epsilon from the shrimp mitochondrial F1-ATP synthase, and their transcriptional response during hypoxia. *J Bioenerg Biomembr.* 2015; 47(3): 223-34. <https://doi.org/10.1007/s10863-015-9605-0>
42. Kim H.K., Kang S.W., Jeong S.H., Kim N., Ko J.H., Bang H., et al. Identification of potential target genes of cardioprotection against ischemia-reperfusion injury by express sequence tags analysis in rat hearts. *J Cardiol.* 2012; 60(2): 98-110. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.02.004>
43. Xu M., Zhang H., Chang Y., Hua X., Chen X., Sheng Y., et al. Overexpression of ATP5F1A in cardiomyocytes promotes cardiac reverse remodeling. *Circ Heart Fail.* 2024; 17(7): e011504. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.123.011504>
44. Pfister S.L., Pratt P.E., Kurian J., Campbell W.B. Glibenclamide inhibits thromboxane-mediated vasoconstriction by thromboxane receptor blockade. *Vascul Pharmacol.* 2004; 40(6): 285-92. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2004.02.001>
45. Takahashi T., Shibasaki T., Takahashi H., Sugawara K., Ono A., Inoue N., et al. Antidiabetic sulfonylureas and cAMP cooperatively activate Epac2A. *Sci Signal.* 2013; 6(298): ra94. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004581>
46. García-Pedraza J.A., García M., Martín M.L., Rodríguez-Barbero A., Morán A. 5-HT₂ receptor blockade exhibits 5-HT vasodilator effects via nitric oxide, prostacyclin and ATP-sensitive potassium channels in rat renal vasculature. *Vascul Pharmacol.* 2016; 79: 51-9. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.11.039>
47. Zubov A., Muruzheva Z., Tikhomirova M., Karpenko M. Glibenclamide as a neuroprotective antidementia drug. *Arch Physiol Biochem.* 2022; 128(6): 1693-96. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1789170>
48. Zhang C.L., Katoh M., Shibasaki T., Minami K., Sunaga Y., Takahashi H., et al. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs. *Science.* 2009; 325(5940): 607-10. <https://doi.org/10.1126/science.1172256>
49. Takahashi H., Shibasaki T., Park J-H., Hidaka S., Takahashi T., Ono A., et al. Role of Epac2A/Rap1 signaling in interplay between incretin and sulfonylurea in insulin secretion. *Diabetes.* 2015; 64(4): 1262-72. <https://doi.org/10.2337/db14-0576>
50. Kozhevnikova L.M., Sukhanova I.F., Semenova N.P., Kryzhanovsky S.A. Sex differences in age-related changes in the expression of ryanodine RYR2 and inositol-1,4,5-trisphosphate IP3R1,2,3 receptors and their modulators CAM and EPAC in the aorta and myocardium of rats. *Biologicheskiye membrany.* 2020; 37(6): 453-65. <https://doi.org/10.31857/S0233475520050084>
51. Kozhevnikova L.M., Avdonin P.V. The 5HT_{1A} serotonin receptor agonist 8-OH-DPAT increases the contractility of the rat aorta and mesenteric artery in the presence of endothelin-1 or vasopressin, but causes relaxation of vessels precontracted by norepinephrine. *Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Seriya biologicheskaya.* 2010; (1): 44-53.
52. Sukhanova I.F., Kozhevnikova L.M., Mironova G.Yu., Avdonin P.V. The EPAC protein inhibitor ESI-09 eliminates the tonic phase of rat aortic contraction induced by endogenous vasoconstrictors. *Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Seriya biologicheskaya.* 2017; (2): 149-56. <https://doi.org/10.7868/S0002332917020217>

Сведения об авторах:

Суханова Ирина Федоровна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. хронического воспаления и микроциркуляции ФГБНУ НИИОПП;

Кожевникова Любовь Михайловна, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. хронического воспаления и микроциркуляции ФГБНУ НИИОПП, e-mail: lubovmih@yandex.ru