

О.І. Бондаренко

Вплив блокаторів натрій-кальцієвого обмінника на ацетилхолінову гіперполяризацію ендотеліальних клітин аорти щурів

Исследовано влияние селективных блокаторов $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -обменника на индуцированную ацетилхолином гиперполяризацию эндотелиальных клеток изолированной аорты крысы, а также изолированного эндотелия. Апликация ацетилхолина вызывала пролонгированную гиперполяризацию. В присутствии 100 мкмоль/л бензамила, блокатора прямого и реверсивного режима $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ обменника транспортера, ацетилхолин вызывал кратковременную гиперполяризацию. При добавлении бензамила в фазу плато гиперполяризации ее амплитуда существенно и обратимо уменьшалась. Препарат KB-R7943 (20 мкмоль/л), блокирующий реверсивный режим транспортера, имел подобный эффект. Влияние бензамила сохранялось при отведении мембранного потенциала от механически изолированного эндотелия. Учитывая электрогенные свойства транспортера, полученные результаты свидетельствуют в пользу активации его реверсивного режима в интактных эндотелиальных клетках при стимуляции ацетилхолином.

ВСТУП

Стимуляція ендотеліальних клітин вазоактивними речовинами, як відомо, викликає підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) завдяки його вивільненню з інозитолтрифосфатчутливих внутрішньоклітинних депо, що в свою чергу активує його надходження ззовні. Підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ стимулює кальційзалежні калієві канали, що призводить до гіперполяризації мембрани, яка забезпечує електрорушійну силу, необхідну для надходження зовнішньоклітинного Ca^{2+} в ендотелій [3,16,19]. Підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ є визначальним моментом у запуску різноманітних кальційзалежних процесів, зокрема синтезу та вивільнення вазоактивних речовин. Нещодавно було продемонстровано, що кальційзалежна ендотеліальна NO-синтаза може бути стимульованою при відсутності підвищення загаль-

ноцитозольного Ca^{2+} [9, 25] завдяки підвищенню концентрації субплазмемального Ca^{2+} . Оскільки ендотеліальна кальційзалежна NO-синтаза локалізована у кавеолах, підвищення концентрації субплазмемального Ca^{2+} може бути достатнім для стимуляції NO-синтази [25]. Концентрація субплазмемального Ca^{2+} значною мірою контролюється Ca^{2+} АТФазою та натрій-кальцієвим обмінником.

Натрій-кальцієвий обмінник, як відомо, є електрогенним транспортером, що транспортує три Na^+ в обмін на один Ca^{2+} , і залежно від електрохімічного градієнта може оперувати як у прямому режимі (екструзія Ca^{2+} в обмін на Na^+), так і в зворотньому. Хоча наявність натрій-кальцієвого обмінника в ендотеліальних клітинах нині не викликає сумнівів, існують певні розбіжності в оцінці його властивостей і фізіологічної ролі. Так, у дослідах на культивованих ендотеліальних клітинах

було показано, що еквімолярна заміна зовнішньоклітинного Na^+ на холін або N-метил-D-глюкамін, що активує зворотний режим натрій-кальцієвого обмінника, не викликала змін $[\text{Ca}^{2+}]_i$ [4, 14, 20, 22] або трохи підвищувала її [7]. Значне підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ у відповідь на заміну зовнішньоклітинного Na^+ спостерігалось тільки після попереднього завантаження ендотеліальних клітин натрієм за допомогою натрієвого іонофору монензину чи блокатора натрієвої помпи оубаїну [7, 20]. Але в дослідженні, проведеному на інтактних ендотеліальних клітинах серцевого клапана кроля, показано, що суперфузія безнатрієвим розчином призвела до значного підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ [15]. Ці розбіжності були пояснені можливою зміною властивостей транспортера в культивованих клітинах у порівнянні з інтактними [15].

Дані досліджень, які були виконані на культивованих ендотеліальних клітинах, показали, що стимульоване агоністами підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ не опосередковується натрій-кальцієвим обмінником [22, 24] і цей транспортер залучається лише до екструзії Ca^{2+} із клітин під час стимуляції вазоактивними речовинами [7, 8, 22, 24]. Однак результати, отримані на ізольованих смужках аорти щурів, демонструють, що блокада натрій-кальцієвого обмінника пригнічує ацетилхолініндуковане ендотеліальне розслаблення [21, 23, 28], не впливаючи на ендотеліальне незалежне розслаблення. Ці спостереження свідчать на користь того, що натрій-кальцієвий обмінник є важливим компонентом кальцій-залежного синтезу та вивільнення оксиду азоту під час стимуляції інтактних ендотеліальних клітин ацетилхоліном. Розбіжності цих спостережень частково можуть бути пояснені зміною властивостей натрій-кальцієвого обмінника культивованих ендотеліальних клітин порівняно з інтактними клітинами, впливом гладеньких м'язів на функціональну активність ендоте-

лію завдяки наявності міоендотеліальних контактів або тим, що модуляція $[\text{Ca}^{2+}]_i$ під час активності натрій-кальцієвого обмінника може обмежуватися лише субплазмалемальною ділянкою і не носити глобальний характер, що ускладнює інтерпретацію даних, отриманих за допомогою флуоресцентних зондів.

Проте електрогенні властивості обмінника в цьому сенсі можуть бути інформативними, оскільки зворотний режим транспортеру сприяє гіперполяризації завдяки електрогенним властивостям, а також внаслідок стимуляції кальційзалежних калієвих каналів, викликані підвищенням концентрації субплазмалемального Ca^{2+} .

Метою нашої роботи було дослідження залежності ацетилхолініндукованої гіперполяризації інтактних ендотеліальних клітин від активності натрій-кальцієвого обмінника, а також вивчення ролі гладеньких м'язів у модуляції електричних відповідей ендотеліальних клітин блокаторами натрій-кальцієвого обмінника.

МЕТОДИКА

Дослідження були проведені на ендотелії аорти щурів віком 3 – 4 міс. Грудну частину аорти ізолювали, нарізали на сегменти довжиною 3 – 4 мм і зберігали у модифікованому розчині Кребса наступного складу (ммоль/л): NaCl – 118,3, NaHCO_3 – 25, KCl – 4,7, NaH_2PO_4 – 1,2, CaCl_2 – 2,5, глюкоза – 10. Для попередження бактеріального пошкодження у розчин додавали гентаміцин у концентрації 50 мкг/мл. Розчин аерували сумішшю 95% O_2 та 5% CO_2 . Перед експериментом сегмент аорти розрізали вздовж і закріплювали в камері об'ємом близько 100 мкл, яку перфузували розчином Кребса зі швидкістю 0,5 мл/хв.

Мембранний потенціал ендотелію реєстрували методом перфорованого patch-clamp у режимі фіксації струму [1, 17]. Піпетки заповнювали таким розчином

(ммоль/л): KCl – 140, NaCl – 10, HEPES – 10. До розчину додавали ністатин (200 мкг/мл). Експеримент проводили при 22 – 24° С.

У деяких експериментах мембранний потенціал реєстрували від механічно ізольованого ендотелію [18]. Ізоляцію здійснювали у такий спосіб. Обережними руками за допомогою пінцету ендотелій відокремлювався від гладеньких м'язів на невеличкій ділянці біля краю смужки. Після цього за допомогою голки здійснюючи рухи вздовж судинного препарату, ділянку ізольованого ендотелію розширювали. Ізольований шар відрізали від залишку судинного препарату і фіксували в робочій камері. Решту судинного препарату вилучали з камери.

РЕЗУЛЬТАТИ

Середнє значення мембранного потенціалу ендотеліальних клітин аорти шурів

дорівнювало $-44,1 \text{ мВ} \pm 1,4 \text{ мВ}$. Ацетилхолін (2 мкмоль/л) викликав гіперполяризацію ендотеліальних клітин до $-64,8 \text{ мВ} \pm 1,4 \text{ мВ}$ ($n=32$), яка мала пролонгований характер при наявності Ca^{2+} (рис.1,а). Відмив ацетилхоліну призводив до повернення значень мембранного потенціалу до рівня потенціалу спокою. У безкальцієвому розчині він викликав транзійтну гіперполяризацію, подальше додавання Ca^{2+} призводило до повторної пролонгованої гіперполяризації ($n=5$) (див. рис.1,б). При наявності іонів нікеля (2 ммоль/л), що блокують різні типи кальційпровідних каналів і натрій-кальцієвий обмінник, ацетилхолін також викликав короточасну гіперполяризацію (див.рис.1,в). Ці результати узгоджуються з даними, що були отримані раніше [1, 5, 17], і свідчать про те, що початкова транзійтна фаза гіперполяризації є відображенням вивільнення внутрішньоклітинного Ca^{2+} із депо, в той час як тривала

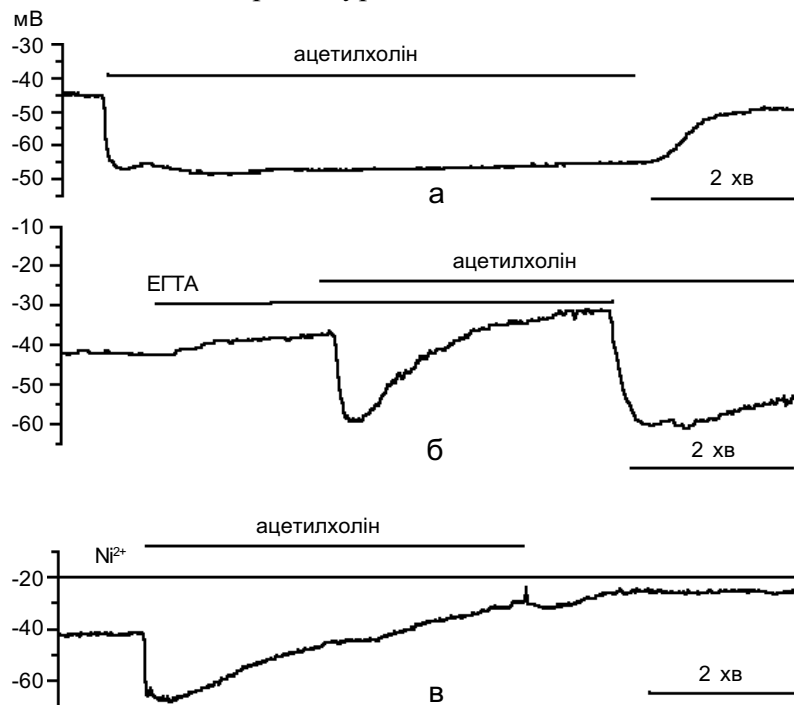


Рис.1. Залежність ацетилхолініндукованих електричних відповідей інтактного ендотелію від надходження зовнішньоклітинного Ca^{2+} : а – типова реакція на ацетилхолін при наявності зовнішньоклітинного Ca^{2+} , б – транзійтна гіперполяризація на аплікацію ацетилхоліну за відсутності зовнішньоклітинного Ca^{2+} , подальше додавання кальцію призводило до повторної гіперполяризації, в – транзійтна гіперполяризація на аплікацію ацетилхоліну за умов блокування надходження Ca^{2+} іонами Ni (2 ммоль/л)

гіперполяризація відображає надходження зовнішньоклітинного Ca^{2+} в ендотелій.

Для оцінки внеску натрій-кальцієвого обмінника в електричні відповіді ендотелію застосовувалися два різних за хімічною структурою інгібітори цього транспортера: бензаміл, що блокує прямий і реверсивний режими, та KB-R7943, що блокує лише реверсивний режим [12]. Аплікація бензамілу (100 мкмоль/л) суттєво не змінювала мембранний потенціал спокою ендотеліальних клітин ($n=7$). Однак при його наявності тривалість ацетилхолініндукованої гіперполяризації істотно зменшувалася ($n=3$) (рис.2,а). При додаванні бензамілу у фазу плато гіперполяризації її амплітуда значно пригнічувалася. Так, у цій серії експериментів ацетилхолін викликав гіперполяризацію від потенціалу спокою $-42,1 \pm 1,5$ до $-63,7 \text{ мВ} \pm 0,9$ мВ. Подальше додавання бензамілу зменшувало гіперполяризацію до $-47,8 \text{ мВ} \pm$

$2,2$ мВ упродовж 2 хв ($n=13$). Відмивання бензамілу відновлювало хід гіперполяризації (див. рис.2,б).

KB-R7943 (20 мкмоль/л), як і бензаміл, не мав вираженого ефекту на мембранний потенціал ендотелію за умов спокою ($n=3$), однак значно пригнічував амплітуду пролонгованої гіперполяризації при додаванні у фазу плато гіперполяризації. Так, у цій серії досліджень ацетилхолін (2 мкмоль/л) гіперполяризував ендотелій з $-44,8 \pm 2,3$ до $-65,3 \text{ мВ} \pm 4,1$ мВ ($n=4$). Подальше додавання KB-R7943 зменшувало гіперполяризацію до $-52,3 \text{ мВ} \pm 3,3$ мВ ($n=4$). Відмивання KB-R7943 відновлювало хід гіперполяризації (рис.3).

Оскільки ендотеліальні та гладеньком'язові клітини у судинах є електрично зв'язаними [2, 18], існує можливість того, що дія блокаторів натрій-кальцієвого обмінника реалізується через гладеньком'язові клітини та передається через міоен-

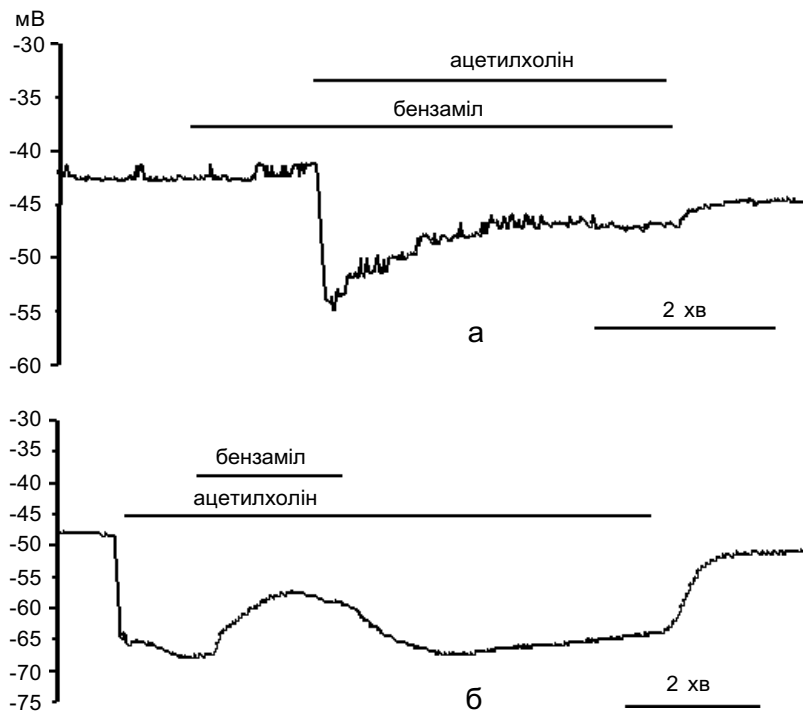


Рис.2. Модуляція ацетилхолініндукованої гіперполяризації ендотеліальних клітин ізольованої аорти щура бензамілом: а – транзйентна гіперполяризація на аплікацію ацетилхоліну при наявності 100 мкмоль/л бензамілу, б – пригнічення пролонгованої гіперполяризації при додаванні бензамілу



Рис.3. Пригнічення ацетилхолініндукованої пролонгованої гіперполяризації при додаванні КВ-R7943

дотеліальні контакти ендотелію. Для дослідження ролі гладеньком'язових клітин у дії блокаторів натрій-кальцієвого обмінника реєстрацію мембранного потенціалу здійснювали від попередньо ізольованого механічним шляхом ендотелію. Як представлено на рис.4,а, бензаміл зворотно пригнічував пролонговану гіперполяризацію ізольованого ендотелію у відповідь на ацетилхолін. Фенілефрин, що діє на гладенькі м'язи, стимулюючи β 1-

адренорецептори, не викликав змін мембранного потенціалу ізольованого ендотелію (рис.4,а). При дії на ізольовану смужку аорти фенілефрин викликав деполяризацію та осциляції мембранного потенціалу ендотеліальних клітин (див.рис.4,б), підтверджуючи наявність міоендотеліальних контактів. Це підтверджує те, що реалізація ефекту бензамілу здійснюється саме через ендотеліальні клітини.

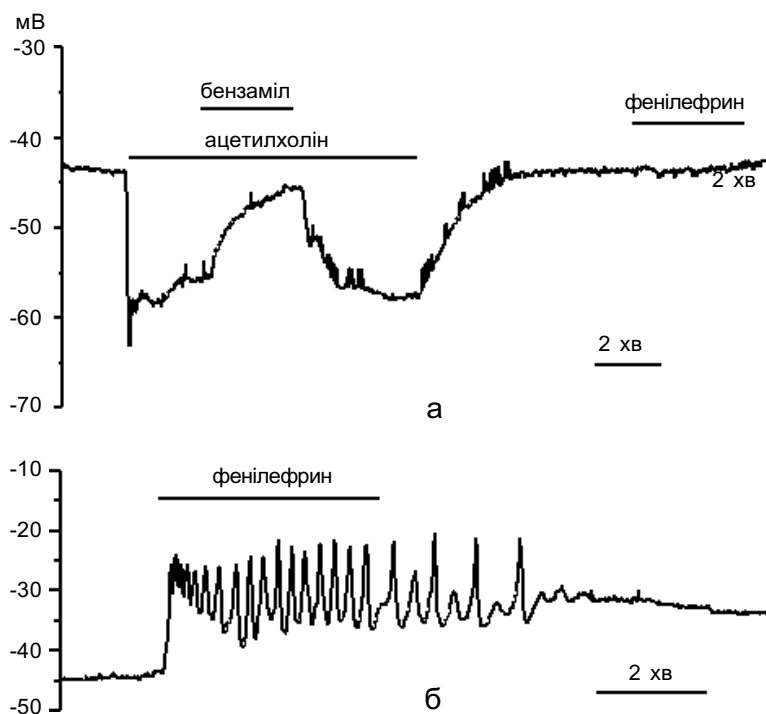


Рис.4. Роль міоендотеліальних контактів у опосередкованому бензамілом пригніченні ендотеліальної гіперполяризації: а – пригнічення ацетилхолініндукованої гіперполяризації механічно ізольованого ендотелію бензамілом, відсутність гладеньких м'язів підтверджена відсутністю ефекту на апликацію фенілефрину, б – ефект фенілефрину на мембранний потенціал інтактного ендотелію ізольованої аорти

ОБГОВОРЕННЯ

У більшості робіт, в яких досліджувалися властивості натрій-кальцієвого обмінника показано, що цей транспортер залучається до екструзії Ca^{2+} із культивованих ендотеліальних клітин під час стимуляції ендотелійзалежними вазодилаторними речовинами [7, 13, 24, 27]. Було продемонстровано, що блокада прямого режиму натрій-кальцієвого обмінника за допомогою еквімолярної заміни зовнішньоклітинного Na^+ потенціювала підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ викликане стимуляцією ендотеліальних клітин вазоактивними речовинами [13, 15, 24]. З іншого боку, у безнатрієвому розчині спостерігається не тільки блокування прямого режиму транспортера, а й стимуляція реверсивного, що ускладнює інтерпретацію таких даних. Було показано, що натрій-кальцієвий обмінник може опосередковувати надходження Ca^{2+} у культивовані ендотеліальні клітини у відповідь на перфузію безнатрієвим розчином у комбінації з попереднім завантаженням клітин натрієм за допомогою монтензину чи оубаїну [7, 20], тобто за достатньо жорстких експериментальних, але не фізіологічних умов.

Результати нашої роботи свідчать про те, що натрій-кальцієвий обмінник ендотеліальних клітин може оперувати у реверсивному режимі за фізіологічних умов. Цей висновок базується на спостереженні, що селективні блокатори натрій-кальцієвого обмінника із різною хімічною структурою бензаміл та KB-R7943 ефективно пригнічують пролонговану гіперполяризацію. Це свідчить про те, що функціонування натрій-кальцієвого обмінника є необхідною умовою пролонгованої гіперполяризації, що забезпечує надходження Ca^{2+} в ендотелій. Саме реверсивний режим сприяє гіперполяризації завдяки електрогенним властивостям транспортера та стимуляції кальцій-залежних каліє-

вих каналів. Причиною реверсії транспортера за умов гіперполяризації може бути підвищення $[\text{Na}^+]_i$. Як відомо, стимуляція ендотеліальних клітин ендотелійзалежними вазодилаторними речовинами стимулює надходження Ca^{2+} через неселективні катіонні канали, що також є проникливими до Na^+ [19]. Можна припустити, що за умов значно більшої концентрації Na^+ у зовнішньоклітинному середовищі, чимала його кількість надходить у клітини під час їх стимуляції. Це має сприяти активації механізмів, спрямованих на відновлення електрохімічного градієнта для Na^+ [4], до яких належить реверсивний режим натрій-кальцієвого обмінника та стимуляція Na^+ , K^+ -АТФази. Обидва ці транспортери є електрогенними та сприяють гіперполяризації клітин.

Як відомо, мембранна гіперполяризація сприяє прямому режиму транспортера, тоді як деполяризація – реверсивному. Однак калькуляція енергетики натрій-кальцієвого обмінника за умов, близьких до експериментальних, доводить, що при гіперполяризації мембрани до -65 мВ і підвищенні $[\text{Ca}^{2+}]_i$ до 450 нмоль/л [11, 26], якщо $[\text{Na}^+]_o = 145$ ммоль/л і $[\text{Ca}^{2+}]_o = 1,8$ ммоль/л, транспортер має оперувати у реверсивному режимі при $[\text{Na}^+]_i$ вище від 23 ммоль/л, бо за цих умов потенціал реверсії обмінника -71 мВ. Враховуючи те, що $[\text{Na}^+]_i$ в ендотеліальних клітинах за умов спокою дорівнює 19,7 – 24 ммоль/л [6, 10], а також те, що значна кількість Na^+ надходить в ендотелій під час стимуляції агоністами [19], $[\text{Na}^+]_i$ за цих умов може бути значно більшою за 23 ммоль/л.

Досить несподіваними були спостереження, що блокатори натрій-кальцієвого обмінника не змінювали потенціал спокою ендотеліальних клітин. Калькуляція енергетики транспортера доводить, що за відповідних умов (при потенціалі -45 мВ та $[\text{Ca}^{2+}]_i = 100$ нмоль/л [11, 26], $[\text{Na}^+]_i = 20$ ммоль/л, $[\text{Ca}^{2+}]_o = 1,8$ ммоль/л, і $[\text{Na}^+]_o = 145$

ммоль/л) він має оперувати у реверсивному режимі, тобто блокування транспортера мало б деполаризувати ендотелій. Можливим поясненням відсутності цього ефекту може бути те, що підвищення $[Na^+]_i$ внаслідок блокування реверсивного режиму транспортера стимулює також Na^+ , K^+ -АТФазу, тобто деполаризувальний ефект компенсується гіперполяризувальним.

Оскільки ендотеліальні та гладеньком'язові клітини є електрично зв'язаними у судинних препаратах, було цікаво дослідити чи не опосередковується ефект блокувальних транспортерів через гладеньком'язові клітини. Для оцінки внеску останніх у пригнічення пролонгованої гіперполяризації бензамілом реєстрація мембранного потенціалу проводилася від механічно ізольованого ендотелію. У таких препаратах бензаміл також ефективно пригнічував пролонговану гіперполяризацію у відповідь на ацетилхолін. Відсутність змін мембранного потенціалу ізольованого ендотелію у відповідь на суперфузію фенілефрину підтверджує те, що реєстрацію дійсно проводили від ізольованого від гладеньких м'язів ендотелію. Проте в інтактних препаратах фенілефрін викликав деполаризацію та осциляції мембранного потенціалу ендотелію внаслідок дії на гладенькі м'язи. Експерименти, проведені на ізольованому ендотелії підтверджують те, що реалізація ефекту бензамілу здійснюється через ендотеліальні клітини, і міоендотеліальні електричні зв'язки не опосередковують ефект бензамілу.

Таким чином, у даній роботі продемонстровано, що інгібітори натрій-кальцієвого обмінника ефективно пригнічують пролонговану гіперполяризацію ендотелію інтактною ізольованою судиною у відповідь на ацетилхолін, що свідчить про те, що за умов експерименту натрій-кальцієвий обмінник працює в реверсивному режимі і опосередковує пролонговану гіперполяризацію та надходження Ca^{2+} в ендотелій.

Ефект блокувальних натрій-кальцієвого обмінника на ендотеліальну гіперполяризацію не пов'язаний з їх дією на гладенькі м'язи. Цей механізм функціонування транспортера є відмінним від такого, що описаний для культивованих клітин і добре узгоджується із пригніченням ендотеліальної залежності розслаблення судинних смужок при наявності блокувальних натрій-кальцієвого обмінника. Результати роботи свідчать про те, що натрій-кальцієвий обмінник ендотеліальних клітин може бути важливим модулятором їх функціональної активності.

Bondarenko A.I.

EFFECT OF SODIUM-CALCIUM EXCHANGER BLOCKERS ON ACETYLCHOLINE-INDUCED HYPERPOLARIZATION OF ENDOTHELIAL CELLS FROM EXCISED RAT AORTA.

The effect of selective sodium-calcium exchanger blockers on acetylcholine-induced hyperpolarization of endothelial cells from excised rat aorta was investigated. Acetylcholine administration induced sustained endothelial hyperpolarization. In the presence of 100 μM benzamil, the blocker of forward and reversed mode of the exchanger, acetylcholine induced only short-lived hyperpolarization. When benzamil was introduced during the plateau phase of hyperpolarization the amplitude of hyperpolarization significantly and reversibly decreased. KB-R7943 (20 μM), the blocker of reversed sodium-calcium exchanger, exerted the similar effect. Benzamil-mediated inhibition of sustained hyperpolarization was observed when recordings were commenced from isolated endothelium. The results obtained suggest that reversed mode of sodium-calcium exchanger is activated in intact endothelial cells following stimulation by acetylcholine.

A.A. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондаренко А.И., Сагач В.Ф. Modulation of the membrane potential of intact quinea pig aortic endothelium // *Нейрофизиология (Neurophysiology)*. – 1996. – **28**. – P. 202 – 207.
2. Bény J.L., Pacicca C. Bidirectional electrical communication between smooth muscle and endothelial cells in the pig coronary artery // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 1994. – **266**. – P. H1465 – H1472.
3. Busse R., Fichter H., Lückhoff A., Kohlhardt M. Hyper-

- polarization and increased free calcium in acetylcholine-stimulated endothelial cells // Amer. J. Physiol. – 1988. – **55**. – P. H965 – H969.
4. Cannell M.B., Sage S.O. Bradykinin-evoked changes in cytosolic calcium and membrane currents in cultured bovine pulmonary artery endothelial cells // J. Physiol. – 1989. – **419**. – P.555 – 568.
 5. Chen G., Cheung D.W. Characterization of acetylcholine-induced membrane hyperpolarization in endothelial cells // Circulat. Res. – 1992. – **70**. – P. 257–263.
 6. Cutaia M., Davis R., Parks N., Rounds S. Effect of ATP-induced permeabilization on loading of the Na⁺ probe SBFI into endothelial cells // J. Appl Physiol. – 1996. – **81**. – P. 509 – 515.
 7. Domotor E., Abbott N.J., Adam-Vizi V. Na⁺-Ca²⁺ exchange and its implications for calcium homeostasis in primary cultured rat brain microvascular endothelial cells // J. Physiol. – 1999. – **515**. – P. 147 – 155.
 8. Goto Y., Miura M., Iijima T. Extrusion mechanisms of intracellular Ca²⁺ in human aortic endothelial cells // Eur. J. Pharmacol. – 1996. – **314**. – P. 185 – 192.
 9. Graier W.F., Paltauf – Doburzynska J., Hill B.J. et al. Submaximal stimulation of porcine endothelial cells causes focal Ca²⁺ elevation beneath the cell membrane // J. Physiol. – 1998. – **506**. – P. 109 – 125.
 10. Hansen B.A., Battle D.C., O'Donnell M.E. Sodium-calcium exchange in bovine aortic endothelial cells // Ann. N Y Acad. Sci. – 1991. – **639**. – P. 566 – 569.
 11. Huang T.Y., Chu T.F., Chen H.I., Jen C.J. Heterogeneity of [Ca²⁺]_i signaling in intact rat aortic endothelium // FASEB J. – 2000. – **14**. – P. 797 – 804.
 12. Iwamoto T., Watano T., Shigekawa M. A novel isothiourea derivative selectively inhibits the reverse mode of Na⁺/Ca²⁺ exchange in cells expressing NCX1 // J. Biol. Chem. – 1996. – **271**. – P. 22391–22397.
 13. Klishin A., Sedova M., Blatter L.A. Time-dependent modulation of capacitative Ca²⁺ entry signals by plasma membrane Ca²⁺ pump in endothelium // Amer. J. Physiol. – 1998. – **274**. – P. C1117 – C1128.
 14. Laskey R.E., Adams D.J., Johns A., Rubanyi G.M., van Breemen C. Membrane potential and Na⁺-K⁺ pump activity modulate resting and bradykinin-stimulated changes in cytosolic free calcium in cultured endothelial cells from bovine atria // J. Biol. Chem. – 1990. – **265**. – P. 2613 – 2619.
 15. Li L., van Breemen C. Na⁺-Ca²⁺ exchange in intact endothelium of rabbit cardiac valve // Circulat.Res. – 1995. – **76**. – P. 396 – 404.
 16. Lückhoff A., Busse R.. Calcium influx into endothelial cells and formation of endothelium-derived relaxing factor is controlled by the membrane potential // Pflug. Arch. – 1990. – **416**. – P. 305 – 311.
 17. Marchenko S.M., Sage S.O. Electrical properties of resting and acetylcholine-stimulated endothelium in intact rat aorta // J. Physiol. – 1993. – **462**. – P. 735 – 751.
 18. Marchenko S.M., Sage S.O. Smooth muscle cells affect endothelial membrane potential in rat aorta // Amer. J. Physiol. – 1994. – **267**. – P. H804 – H811.
 19. Nilius B., Droogmans G. Ion channels and their functional role in vascular endothelium // Physiol. Rev. – 2001. – **81**. – P. 415 – 459.
 20. Sage S.O., van Breemen C., Cannell M.B. Sodium-calcium exchange in cultured bovine pulmonary artery endothelial cells // J. Physiol. – 1991. – **440**. – P. 569 – 580.
 21. Schoeffter P., Miller R.C. Role of sodium-calcium exchange and effects of calcium entry blockers on endothelial-mediated responses in rat isolated aorta // Mol. Pharmacol. – 1986. – **30**. – P. 53–57.
 22. Schilling W.P., Ritchie A.K., Navarro L.T., Eskin S.G. Bradykinin-stimulated calcium influx in cultured bovine aortic endothelial cells // Amer. J. Physiol. – 1988. – **255**. – P. H219 – H227.
 23. Schneider J.C., El Kebir D., Chereau C. et al. Involvement of Na⁺/Ca²⁺ exchanger in endothelial NO production and endothelium-dependent relaxation // Amer. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2002. – **283**. – P. H837 – H844.
 24. Sedova M., Blatter L.A. Dynamic regulation of [Ca²⁺]_i by plasma membrane Ca(Ca²⁺)-ATPase and Na⁺/Ca²⁺ exchange during capacitative Ca²⁺ entry in bovine vascular endothelial cells // Cell. Calcium. – 1999. – **25**. – P. 333–343.
 25. Teubl M., Groschner K., Kohlwein S.D. et al. Na⁺/Ca²⁺ exchange facilitates Ca²⁺-dependent activation of endothelial nitric-oxide synthase // J. Biol. Chem. – **274**: 1999. – P. 29529 – 29535.
 26. Usachev Y.M., Marchenko S.M., Sage S.O. Cytosolic calcium concentration in resting and stimulated endothelium of excised intact rat aorta // J. Physiol. – 1995. – **489**. – P. 309 – 317.
 27. Wang X., Reznick S., Li P., Liang W., van Breemen C. Ca²⁺ removal mechanisms in freshly isolated rabbit aortic endothelial cells // Cell Calcium – 2002. – **31**. – P. 265–277.
 28. Winquist R.J., Bunting P.B., Schofield T.L. Blockade of endothelium-dependent relaxation by the amiloride analog dichlorobenzamyl: possible role of Na⁺/Ca²⁺ exchange in the release of endothelium-derived relaxant factor // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1985. – **235**. – P. 644 – 650.