

**ВЛИЯНИЕ ДОКСОРУБИЦИНА НА РЕАКТИВНОСТЬ
БРЫЖЕЕЧНЫХ АРТЕРИЙ КРЫС ВИСТАР**

© 2022 г. Г. Т. Иванова*

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

**E-mail: ivanovagt@infran.ru*

Поступила в редакцию 11.07.2022 г.

После доработки 11.09.2022 г.

Принята к публикации 27.09.2022 г.

Доксорубин применяется в качестве противоопухолевого препарата, однако он оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Основное внимание уделяется кардиотоксическому эффекту, а механизмы его действия на сосуды изучены недостаточно. В исследовании оценивалось влияние доксорубина на реактивность брыжеечных артерий крыс. Экспериментальной группе крыс Вистар вводили однократно внутривентриально доксорубин (4 мг/кг), контрольным животным – физиологический раствор в равном объеме. Через 6 нед. исследовали реактивность брыжеечных артерий на ацетилхолин (АХ), нитропруссид и фенилэфрин. Для уточнения механизмов эндотелийзависимой вазодилатации использовали блокаторы: NO-синтазы – L-NAME, циклооксигеназы – индометацин, K^+ -каналов – тетраэтиламмоний. Для оценки реактивности артерий *in vivo* проводили микрофото- и видеорегистрацию диаметра брыжеечных артерий крыс (микроскоп Биомед МС-1Т-ZOOM и камера Basler BASLER acA4600-10uc), полученные данные обрабатывали в программе MultiMedia Catalog. Показано, что доксорубин модифицировал реактивность брыжеечных артерий крыс: повышал констрикторные реакции фенилэфрина и угнетал эндотелийзависимую вазорелаксацию при действии АХ. При этом введение крысам доксорубина приводило к снижению эффективности NO-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов (оцененных по разнице в амплитуде АХ-индуцированной вазодилатации до и после применения L-NAME), а также к уменьшению вызванной нитропруссидом релаксации артерий по сравнению с контрольными животными. Доксорубин не оказывал влияния на эффективность опосредованных простагландинами и Ca^{2+} -активируемыми K^+ -каналами промежуточной и малой проводимости механизмов эндотелийзависимой вазодилатации.

Ключевые слова: доксорубин, брыжеечная артерия, эндотелий, ацетилхолин-индуцированная дилатация, вазоконстрикция, фенилэфрин, нитропруссид

DOI: 10.31857/S0869813922110036

В настоящее время во всем мире наблюдается значительный рост онкологических заболеваний, которые занимают первое место среди причин смертности [1]. Применение препаратов антрациклинового ряда, в частности доксорубина (DOX), оказывает выраженный противоопухолевый эффект, однако сопровождается значительным токсическим влиянием на различные органы и ткани, в частности на миокард и сосуды. Проблема определения механизмов токсического влияния противоопухолевых препаратов на сердце и сосуды, а также поиск путей предотвраще-

ния опасных патологических эффектов – одна из острых проблем современной медицины [2–4].

Основное внимание уделяется изучению токсического действия DOX на структуру и функцию миокарда, однако до настоящего времени механизмы этого влияния точно не определены [5–9]. Выраженная кардиотоксичность позволила считать введение DOX методом моделирования хронической сердечной недостаточности у экспериментальных животных [8, 10, 11]. Введение различных доз DOX сопровождается ухудшением насосной функции сердца, активизацией процессов ремоделирования миокарда, повреждением гладкомышечных клеток (ГМК) и эндотелия коронарных артерий [10, 12].

Химиотерапевтическое действие DOX связано с его способностью к интеркаляции с ДНК, приводящей к нарушению репарации, и ингибированию расщепляющей нити ДНК топомеразы II типа, в результате чего происходит апоптоз клеток опухоли [13, 14]. Однако подобное влияние DOX оказывает и на другие ткани организма, в частности на кардиомиоциты, что во многом обуславливает кардиотоксичность этого препарата. Кроме того, введение DOX приводит к образованию активных форм кислорода, индуцируя окислительный стресс, к которому особенно чувствительны клетки миокарда и эндотелий сосудов [15, 16], а также к нарушению функции митохондрий, вызывая снижение уровня АТФ [17].

Действие DOX на сосуды изучается, как правило, в экспериментах, проводимых *in vitro*, с использованием изолированных сосудистых фрагментов, которые либо инкубировались в растворе с данным препаратом [18–21], либо выделены от животных, которым его предварительно вводили [22]. Исследования влияния DOX на сосуды в условиях сохранения естественного кровотока и целостности сосудистой системы единичны. Разнообразие результатов о действии DOX на сосуды, представленных в литературе, является следствием различий в условиях эксперимента: использование крыс, мышей и других животных, различия в сроках наблюдения после введения DOX, многообразие протоколов введения, дозировок препарата, типа сосудов. В исследованиях в той или иной мере отмечается токсическое влияние DOX на функциональное состояние сосудов, сопровождающееся повреждением эндотелия, снижением эндотелийзависимой вазорелаксации, увеличением жесткости сосудистой стенки [4, 23]. Механизмы этих влияний остаются малоизученными. Обсуждается также непосредственное влияние DOX на гладкомышечные клетки сосудов [24].

Целью нашего исследования было оценить реактивность брыжеечных артерий, а также участие отдельных механизмов эндотелийзависимой вазодилатации у крыс, получивших однократное введение 4 мг/кг DOX, в условиях сохранения целостности сосудистой системы и естественного кровотока (*in vivo*).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на половозрелых самцах крыс стока Вистар (Центр коллективного пользования “Биоколлекция” Института физиологии им. И.П. Павлова РАН), исходной массой 280–320 г. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении этической комиссии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Крысы были случайным образом распределены на 2 группы по 30 особей в каждой. Животные первой группы (DOX-группа) получали однократную инъекцию растворенного в физиологическом растворе DOX, внутривентриально, из расчета 4 мг/кг массы тела крысы. Крысам контрольной группы был однократно внутривентриально введен физиологический раствор в количестве, эквивалентном объему вводимого раствора DOX. Все животные получали стандартный пищевой рацион, и имели доступ к пище и

воде *ad libitum*. Животные содержались в равных условиях, по 5 особей в клетке, при температуре в помещении 20–22°C и световом режиме 12 ч свет/12 ч темнота. Длительность наблюдения составила 6 нед. после инъекции.

Перед началом и окончанием эксперимента у бодрствующих крыс измеряли артериальное давление (АД) манжеточным методом на хвосте, используя электроманометр фирмы (ELEMA, Швеция). Среднее трех последовательных измерений считали величиной АД.

Через 6 нед. после введения ДОХ или физиологического раствора у крыс, наркотизированных тилетамин/золазепамом (10 мг/кг массы крысы, Zoletil 100, Vibrac, Франция), при необходимости дополнительно вводили дробно не более 50% от первоначальной рассчитанной дозы тилетамин/золазепамы, исследовали реактивность брыжеечных артерий *in vivo*. Эвтаназию животных осуществляли введением избыточной дозы наркоза до остановки дыхания.

Для оценки ацетилхолин-индуцированной релаксации сосудов у наркотизированной крысы через разрез стенки брюшной полости (длиной 1.5 см) выводили петлю тонкого кишечника, расправляли и помещали в специальный желоб, который фиксировали в термостабилизируемой при температуре 37°C камере с протекающим физиологическим солевым раствором следующего состава (ммоль/л): NaCl – 120.4; KCl – 5.9; CaCl₂ – 2.5; MgCl₂ – 1.2; NaH₂PO₄ – 1.2; NaHCO₃ – 15.5; глюкоза – 11.5. Физиологический раствор сатуралировали газовой смесью, состоящей из 95% O₂ и 5% CO₂. Перед тестированием сосуд стабилизировали в ванночке в течение 30 мин. Затем проводили исследования согласно выбранному протоколу. В работу брали сосуды диаметром 200–350 мкм, имеющие выраженный вазоконстрикторный эффект на фенилэфрин (ФЭ).

Для оценки эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации использовали введение в раствор ацетилхолин хлорида (АХ, Sigma-Aldrich, США) 1×10^{-5} моль/л или нитропруссид натрия (ICN Biomedicals, США) 1×10^{-6} моль/л на фоне предварительного сокращения сосуда ФЭ (Sigma-Aldrich, США) 1×10^{-5} моль/л. Амплитуду дилатации выражали в процентах от амплитуды констрикции, вызванной ФЭ.

С целью оценки участия отдельных механизмов в сосудистых реакциях на АХ использовали соответствующие блокаторы: блокатор NO-синтазы L-NAME (*N*_ω-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride, ICN Biomedicals) 1×10^{-4} моль/л; блокатор циклооксигеназы индометацин (Indomethacin, Sigma-Aldrich), 1×10^{-5} моль/л; неспецифический блокатор K⁺-каналов – тетраэтиламмоний (ТЭА), (Tetraethylammonium chloride, Sigma-Aldrich) 1×10^{-3} моль/л. Через 30 мин инкубации сосудов в растворе с блокатором вводили ФЭ с последующим добавлением АХ. Вклад различных механизмов в АХ-индуцированную вазорелаксацию рассчитывали как разницу в амплитуде дилатации сосуда при действии АХ до применения соответствующего ингибитора (блокатора) и после инкубации с ним. Маточные растворы АХ, нитропруссид натрия, L-NAME, ТЭА готовились на основе дистиллированной воды. Индометацин растворяли в диметилсульфоксиде (Вектон, Россия). Полученный раствор добавляли в физиологический раствор до достижения необходимой концентрации индометацина. Диметилсульфоксид, при разведении его физиологическим раствором в соотношении 1 : 1000, не вызывал значимых изменений реактивности брыжеечных артерий.

Для уточнения реактивности сосудов на АХ исследовали его зависимое от концентрации действие на предварительно сокращенные ФЭ брыжеечные артерии, для этого оценивали кумулятивный эффект постепенного повышения концентрации вводимого в ванночку АХ (1×10^{-10} – 1×10^{-5} моль/л) на амплитуду вазодилатации.

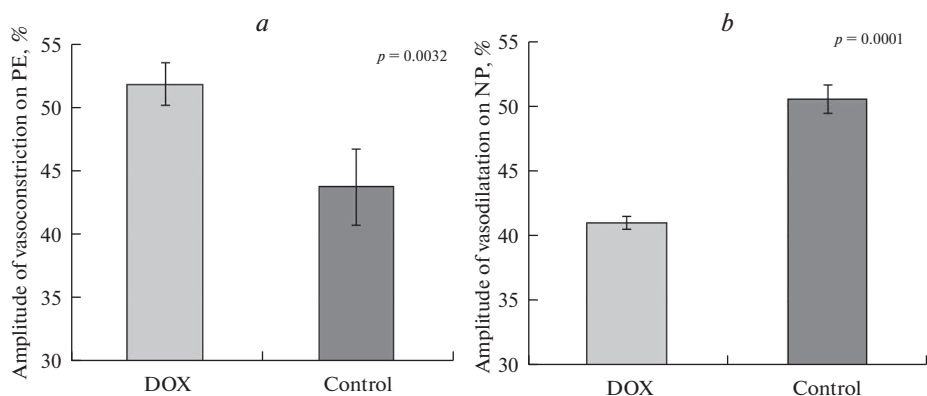


Рис. 1. Влияние доксорубицина на реактивность брыжеечных артерий крыс. (а) – влияние фенилэфрина (PE, 1×10^{-5} моль/л) на диаметр брыжеечных артерий крыс. По оси ординат – амплитуда вазоконстрикции, выраженная в процентах от исходного диаметра сосуда. (б) – влияние нитропруссид натрия (NP, 1×10^{-6} моль/л) на диаметр предварительно сокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий крыс. По оси ординат – амплитуда вазодилатации, выраженная в процентах от амплитуды вызванной фенилэфрином констрикции сосуда. Экспериментальные группы: DOX – крысы, получившие однократное введение 4 мг/кг доксорубицина; Control – контрольная группа. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка. p – значимость различий между группами.

Для оценки реактивности артерий проводили фото- и видеорегистрацию диаметра брыжеечных артерий крыс *in vivo* с использованием микроскопа Биомед MC-1T-ZOOM (Россия) и камеры Basler BASLER acA4600-10uc (Германия), обработка результатов осуществлялась с помощью программы MultiMedia Catalog (ММС).

При статистической обработке результатов использовали программу Statistica v.12. Полученные данные представляли в виде среднего с его стандартной ошибкой. Для анализа полученных данных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Однократное введение 4 мг/кг DOX через 6 нед. не приводило к изменению массы тела у крыс, в среднем она составляла 333 ± 18 г у DOX-группы и 330 ± 20 г у контрольной. DOX также не оказывал влияния на величину АД: 121 ± 7 мм рт. ст. – у DOX-группы и 123 ± 5 мм рт. ст. – у контрольной.

Анализ результатов измерения диаметра брыжеечных артерий *in vivo* при действии вазоактивных агентов показал, что однократное введение 4 мг/кг DOX через 6 нед. приводит к изменению реактивности сосудов. Так, у крыс DOX-группы было отмечено увеличение амплитуды вазоконстрикции на ФЭ в среднем на 18.5% ($p = 0.003$) по сравнению с контрольными крысами (рис. 1а). Кроме того, у крыс получавших DOX, наблюдалось снижение реактивности сосудов на экзогенный NO (рис. 1б): амплитуда дилатации предварительно сокращенных ФЭ сосудов крыс DOX-группы при добавлении в камеру нитропруссид натрия была в среднем на 18.8% меньше, чем у контрольных животных ($p = 0.0001$).

При исследовании эндотелийзависимой дилатации брыжеечных артерий крыс оценивали кумулятивный эффект введения в ванночку с физиологическим раствором АХ в ступенчато повышающейся концентрации от 1×10^{-10} до 1×10^{-5} моль/л.

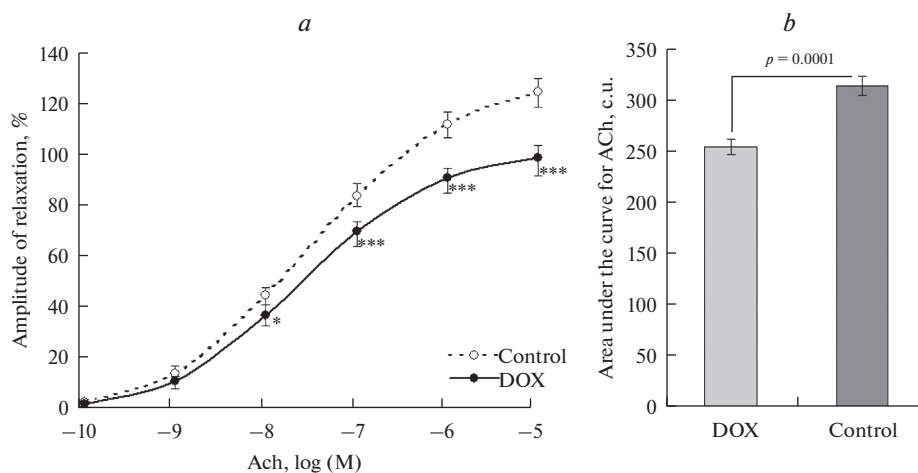


Рис. 2. Влияние доксорубицина на ацетилхолин-индуцированную дилатацию брыжеечных артерий крыс. (а) – амплитуда дилатации предварительно сокращенных фенилэфрином артерий при действии ацетилхолина (АХ): по оси абсцисс – логарифм концентрации ацетилхолина, по оси ординат – амплитуда релаксации, выраженная в процентах от амплитуды вызванной фенилэфрином констрикции (1×10^{-5} моль/л). (б) – площадь под кривой амплитуды вазодилатации при различной концентрации ацетилхолина: по оси ординат – площадь под кривой амплитуды дилатации артерий при действии ацетилхолина, усл. ед. Экспериментальные группы: DOX – крысы, получившие однократное введение 4 мг/кг доксорубицина; Control – контрольная группа. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка. * – различия между группами значимы при $p < 0.05$, *** – различия между группами значимы при $p < 0.001$.

Результаты показали, что у крыс DOX-группы, по сравнению с контрольной, наблюдается ослабление вазодилатации: амплитуда релаксации значительно уменьшалась уже при концентрации АХ 1×10^{-8} моль/л, а при повышении концентрации АХ различия между группами усиливались (рис. 2а). Кроме того, расчет площади под кривой амплитуды вазодилатации при различной концентрации АХ показал, что эффективность дилатации брыжеечных артерий крыс, получивших DOX, была ниже на 19.1% ($p = 0.0001$) по сравнению с контрольными животными (рис. 2б).

Для выяснения роли эндотелийзависимой вазодилатации оценивали изменение диаметра брыжеечных артерий при действии АХ в концентрации 1×10^{-5} моль/л. Амплитуда АХ-индуцированной релаксации артерий крыс, получивших DOX, была в среднем на 15.8% меньше, чем у контрольных животных, $p = 0.0011$ (рис. 3). Была проведена оценка реакции сосудов на АХ в условиях применения блокатора эндотелиальной NO-синтазы L-NAME. Следует отметить, что диаметр сосудов, измеренный до введения в омывающий раствор L-NAME, значительно не изменялся после инкубации с данным блокатором. Амплитуда дилатации при действии АХ на фоне применения L-NAME у крыс DOX-группы оказалась в среднем на 26.4% больше, чем у контрольных животных. Однако сравнение величины вызванной АХ релаксации в отсутствие блокаторов и при блокаде NO-синтазы показало, что у животных DOX-группы инкубация брыжеечных артерий с L-NAME приводила к снижению амплитуды дилатации на $45.5 \pm 4.3\%$ по сравнению с релаксацией без блокаторов, а у контрольных – на $66.8 \pm 5.7\%$, $p < 0.001$.

Для оценки роли простагландинов в вызванной АХ вазодилатации у крыс, получивших DOX, проводили предварительную инкубацию сосудов в физиологическом растворе, содержащем блокатор циклооксигеназы индометацин и блокатор

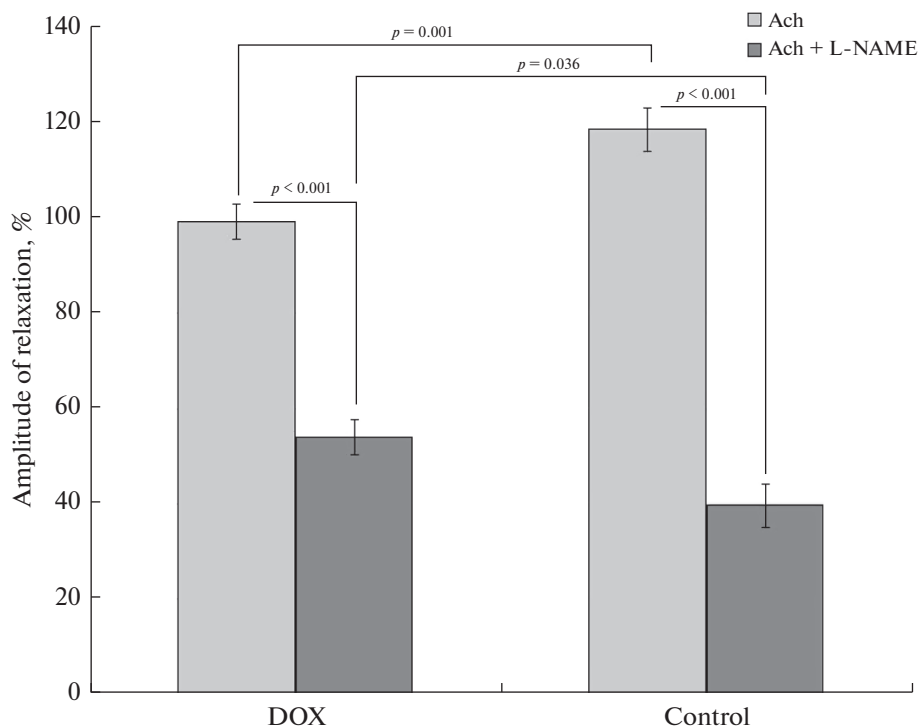


Рис. 3. Влияние доксорубина на ацетилхолин-индуцированную дилатацию предварительно сокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий крыс при отсутствии блокаторов и при блокаде NO-синтазы инкубацией сосудов с L-NAME (1×10^{-4} моль/л). По оси ординат – амплитуда релаксации при действии ацетилхолина (ACh, 1×10^{-5} моль/л), выраженная в процентах от амплитуды вызванной фенилэфрином (1×10^{-6} моль/л) констрикции. Экспериментальные группы: DOX – крысы, получившие однократное введение 4 мг/кг доксорубина; Control – контрольная группа. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка. p – значимость различий.

NO-синтазы L-NAME. Исследования показали, что DOX не влиял на опосредованную циклооксигеназой АХ-индуцированную релаксацию артерий, так как инкубация с индометацином и L-NAME приводила к равному снижению вазодилатации у исследованных животных: уменьшение амплитуды составляло $12.8 \pm 1.8\%$ у контрольной и $11.9 \pm 1.7\%$ – у DOX-группы ($p > 0.05$) по сравнению с амплитудой релаксации в условиях блокады только NO-синтазы (рис. 4).

Для оценки роли K^+ -каналов в индуцированной АХ вазодилатации использовали неспецифический блокатор K^+ -каналов ТЭА при одновременном ингибировании синтеза NO и простаглицлина. Показано, что у животных, получавших DOX, амплитуда вызванной АХ релаксации после инкубации сосудов с комплексом трех блокаторов (ТЭА, L-NAME, индометацин) снижалась на $52.9 \pm 4.8\%$, тогда как у контрольных – только на $23.1 \pm 4.1\%$, $p < 0.001$ по сравнению с дилатацией в условиях блокады NO-синтазы и циклооксигеназы (рис. 4). Одновременное применение трех блокаторов не приводило к полному прекращению АХ-индуцированной дилатации сосудов, при этом амплитуда релаксации брыжеечных артерий у крыс DOX-группы и контрольной группы значимо не отличалась.

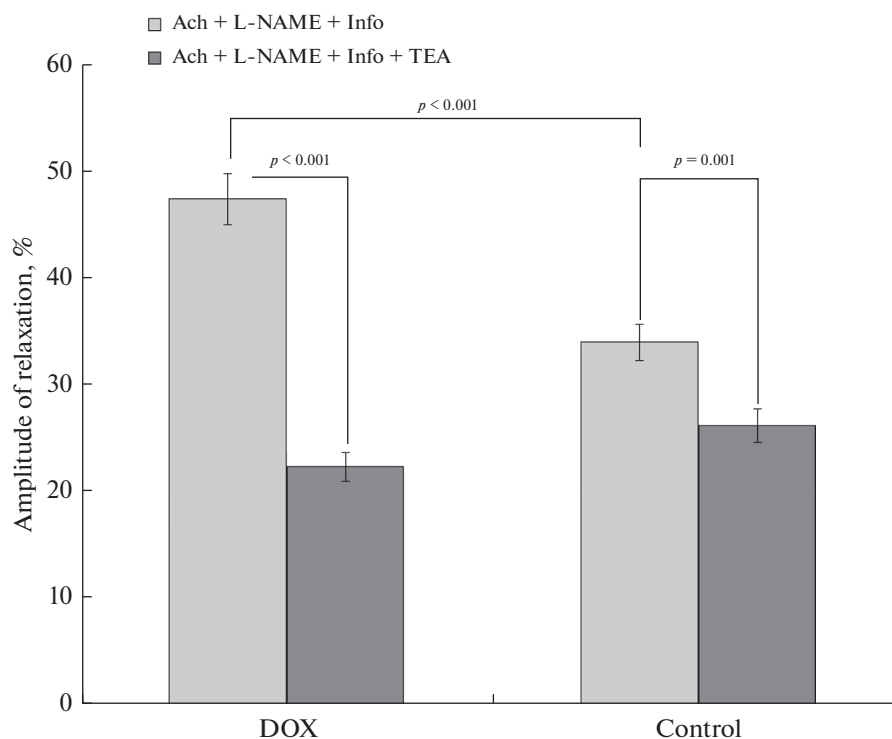


Рис. 4. Влияние доксорубицина на ацетилхолин-индуцированную дилатацию предварительно сокращенных фенилэфрином брыжеечных артерий крыс при блокаде циклооксигеназы инкубацией сосудов с индометацином (Indo), блокаде K^+ -каналов – инкубацией с тетраэтиламмонием (ТЕА), в комплексе с блокатором NO-синтазы L-NAME (1×10^{-4} моль/л). По оси ординат – амплитуда релаксации при действии ацетилхолина (ACh, 1×10^{-5} моль/л), выраженная в процентах от амплитуды вызванной фенилэфрином (1×10^{-6} моль/л) констрикции. Экспериментальные группы: DOX – крысы, получившие однократное введение 4 мг/кг доксорубицина; Control – контрольная группа. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка. p – значимость различий.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клинические исследования показывают токсический эффект DOX на состояние сердечно-сосудистой системы у больных, получающих химиотерапию данным препаратом [25]. В экспериментальных исследованиях основное внимание уделялось кардиотоксическому действию DOX [5–9], а влияние DOX на состояние сосудов изучено недостаточно. В публикациях существует большой разброс результатов, являющихся следствием как разнообразия видов экспериментальных животных, так и различий в количестве введенного DOX, протоколе его введения и длительности сроков наблюдения, а также типа сосуда. Кроме того, основное количество работ проведено на изолированных сосудах, взятых от подвергнутых введению DOX животных, либо на изолированных сосудистых сегментах, которые инкубировали с DOX. Наше исследование имело цель изучить влияние DOX на реактивность сосудов в условиях *in vivo* при сохранении естественного кровотока через брыжеечные артерии. Для этого мы использовали видео- и фотофиксацию динамики диаметра брыжеечных артерий, снабжающих кровью тонкий кишечник.

В проведенном исследовании оценивались как эндотелийзависимые реакции сосудов, так и не опосредованные эндотелием. До настоящего времени неясным остается вопрос о влиянии DOX на реактивность ГМК, в частности о его влиянии на величину ФЭ-индуцированной вазоконстрикции. Имеются сообщения как о снижении вазоконстрикции на ФЭ у животных, получавших однократное введение DOX [22, 26], так и о увеличении [27], в частности, сообщается об усилении констрикторной реакции на ФЭ при инкубации сосудистых колец с DOX [18].

Полученные нами результаты показали, что однократное введение 4 мг/кг DOX через 6 недель вызывало небольшое, но статистически значимое увеличение констрикторной реакции брыжеечных артерий на ФЭ. Такая повышенная реактивность может приводить к изменению баланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими влияниями и способствовать нарушению адекватных реакций сосудистого тонуса в ответ на различные воздействия, например, на физическую нагрузку. В отличие от исследований, проводимых на изолированных фрагментах сосудов, в которых не отмечалось повышения констрикторной реакции артерий на ФЭ у крыс, получавших DOX [22, 26], в нашем исследовании небольшое повышение реактивности на ФЭ у животных DOX-группы может быть следствием более физиологических условий эксперимента, когда сохранен естественный кровоток по исследуемому сосуду, что давало возможность участия всех вазоактивных агентов, циркулирующих в крови, в регуляции сосудистого тонуса. Стоит учитывать, что при исследовании на фрагментах сосудов *in vitro* меняется исходный тонус сосуда, сосудистое кольцо растягивается до стандартного напряжения, и его реактивность на вазоактивные агенты зависит в основном от физических характеристик вырезанного из артерии кольца (длина сегмента, толщина стенок, жесткость) и функционального состояния ГМК и эндотелия. В наших экспериментах введение ФЭ в камеру, где располагалась кишечная петля с исследуемым сосудом, производилось на фоне сохраненного исходного тонуса брыжеечных артерий, когда по всем сосудам продолжала циркулировать кровь, в которой изначально присутствовал определенный баланс различных вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов. Можно предположить, что усиление реактивности на ФЭ у животных DOX-группы, по сравнению с контрольной, опосредовано, в частности, различием исходного уровня NO в ГМК, которое в условиях *in vivo* может различаться между сосудами крыс разных групп. Это предположение подтверждается исследованиями, которые показали, что у крыс, получавших DOX, повышение реактивности сосудов на ФЭ коррелирует со снижением так называемого базального уровня NO (процентного увеличения вызванного ФЭ сокращения при добавлении блокатора NO-синтазы L-NAME) [28].

В наших экспериментах оценивалось влияние DOX на эндотелийзависимую реактивность артерий. Было показано, что введение DOX приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, выраженной в снижении АХ-индуцированной релаксации брыжеечных артерий DOX-крыс по сравнению с контрольной группой. Подавляющий эндотелийзависимую вазорелаксацию эффект DOX отмечался и в исследованиях [16, 23], проведенных на сосудах в условиях *in vitro*.

Для уточнения механизмов эндотелиальной дисфункции перед проведением пробы на АХ мы использовали предварительную инкубацию сосудов с некоторыми блокаторами, в частности L-NAME, индометацином и ТЭА. Поскольку основные механизмы эндотелийзависимой дилатации связывают с синтезом NO, простагличина и эндотелиальной гиперполяризацией [29, 30], в нашем исследовании мы оценивали влияние DOX на эти механизмы вызванной АХ релаксации брыжеечных артерий.

Одним из основных путей эндотелийзависимой вазодилатации считают NO-зависимый механизм [31]. Его влияние определяется как количеством продуцируе-

мого эндотелием NO, так и чувствительностью ГМК к NO. Чтобы выявить причину снижения эндотелийзависимой релаксации брыжеечных артерий, нами была оценена реактивность сосудов на экзогенный источник NO – нитропруссид натрия. Проведенные исследования показали, что введение крысам DOX приводило к снижению амплитуды вазорелаксации на нитропруссид натрия. Подобный эффект отмечали и другие исследователи, например, после введения мышам однократно 4 мг/кг DOX [32]. Полученное нами у крыс DOX-группы уменьшение реактивности на нитропруссид натрия свидетельствует о снижении чувствительности ГМК к NO, что может приводить к угнетению эндотелийзависимой релаксации сосуда при действии различных вазоактивных агентов даже в случае достаточной продукции NO эндотелием.

С другой стороны, мы также оценили влияние DOX на эндотелийзависимую релаксацию сосудов, связанную с активностью NO-синтаз, продуцирующих NO. При использовании L-NAME, ингибирующего NO-синтазу, и, следовательно, прекращающего продукцию NO эндотелием, мы обнаружили значительное снижение величины АХ-индуцированного ответа брыжеечных артерий у животных обеих групп. Однако DOX вызывал повреждение NO-зависимого механизма дилатации брыжеечных артерий, которое отражалось в уменьшении разницы между амплитудой вызванной АХ релаксации до и после блокады NO-синтазы у крыс DOX-группы по сравнению с сосудами контрольных животных. Следует отметить, что вопрос о влиянии DOX на NO-зависимые механизмы вазодилатации неоднозначен. Так, на сосудах *in vitro* отмечено отсутствие эффекта DOX на опосредованный активностью эндотелиальной NO-синтазы механизм АХ-индуцируемой вазодилатации [19, 32]. Но при этом сообщается о способности DOX увеличивать транскрипцию эндотелиальной NO-синтазы, что было показано при инкубации с DOX изолированных эндотелиальных клеток аорты [33]. Кроме того, при моделировании доксорубициновой кардиотоксичности отмечается повышение уровня активности как нейрональной, так и индуцибельной NO-синтазы в миокарде [34], а введение DOX животным приводило к повышению уровня NO в миокарде, но не в крови [35]. Таким образом, существует потенциальная возможность DOX посредством различных связанных с NO механизмов модулировать реактивность сосудов. Результаты наших экспериментов на сосудах в условиях *in vivo* показали, что DOX нарушал NO-зависимые механизмы дилатации брыжеечных артерий, снижая участие данного механизма в АХ-индуцированной вазорелаксации. При этом развитие эндотелиальной дисфункции было опосредовано как снижением чувствительности сосуда к NO, так и нарушением продукции NO эндотелием.

Учитывая, что NO оказывает модулирующее влияние на продукцию эндотелием других вазодилататоров [36, 37], то оценку роли отличных от NO путей АХ-индуцированной дилатации артерий мы проводили на фоне ингибирования NO-синтазы.

Оценивая влияние DOX на связанные с простагландинами механизмы эндотелийзависимой вазодилатации, перед введением АХ проводили инкубацию сосудов в растворе с индометацином, селективным блокатором циклооксигеназы, в условиях ингибирования NO-синтазы. Циклооксигеназа ответственна за синтез простаглицина и некоторых других простаглицидов из арахидоновой кислоты [38], блокада циклооксигеназы введением в омывающий раствор индометацина приводит к прекращению продукции простаглицидов. Показано, что основным простаглицидом, синтезируемым эндотелием, и участвующим в эндотелийзависимой вазодилатации, является простаглицин [39]. Результаты наших экспериментов показали, что DOX не оказывал влияния на опосредованные простаглицлином пути АХ-индуцированной релаксации брыжеечных артерий, так как блокада циклооксигеназы в сосудах крыс обеих групп приводила к равному по величине снижению амплитуды дилатации по сравнению с амплитудой в условиях применения только L-NAME.

Таким образом, снижение реактивности брыжеечных артерий на АХ у животных, получавших DOX, в наших исследованиях не было связано с изменением простагландин-зависимых механизмов вазодилатации.

Кроме NO- и простагландин-зависимых путей, одним из важнейших механизмов вазодилатации является эндотелиальная гиперполяризация. Независимо от природы гиперполяризующего фактора, дилатация вследствие эндотелиальной гиперполяризации реализуется через активацию различных K^+ -каналов [40, 41], локализованных как в ГМК, так и в эндотелии [42]. Для оценки влияния DOX на опосредованную активностью Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов АХ-индуцированную дилатацию было проведено исследование реакции брыжеечных артерий на АХ после инкубации сосудов в физиологическом растворе, содержащем неспецифический блокатор K^+ -каналов ТЭА, который использовали в комплексе с L-NAME и индометацином для предупреждения влияния NO и простагландинов на эффективность других механизмов вазодилатации. Результаты показали, что после введения DOX роль блокируемых ТЭА K^+ -каналов в АХ-индуцированной релаксации усиливается, так как у крыс DOX-группы снижение амплитуды вазодилатации после применения комплекса трех блокаторов, включая ТЭА, по сравнению с реакцией сосуда в условиях ингибирования только NO- и простагландин-зависимого пути, было выражено значительно сильнее, чем в контрольной группе. Известно, что ТЭА является неспецифическим блокатором как Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов большой проводимости (BK_{Ca}), так и различных потенциал-зависимых K^+ -каналов (K_v) [43]. Считается, что роль BK_{Ca} в дилатации, опосредованной эндотелиальной гиперполяризацией, не столь значительна, как у Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов промежуточной (IK_{Ca}) и малой проводимости (SK_{Ca}) [44, 45]. Однако экспериментальные исследования с применением селективного блокатора BK_{Ca} ибериотоксина показали, что BK_{Ca} могут вовлекаться в опосредованную эндотелиальной гиперполяризацией дилатацию брыжеечных артерий, но степень их участия снижается по мере уменьшения размера сосуда [46]. При этом не было обнаружено различий в уровне экспрессии мРНК BK_{Ca} в тканях брыжеечных артерий 1-го и 4-го порядков ветвления, то есть существует потенциальная возможность экспрессии BK_{Ca} в брыжеечных сосудах разного диаметра. Наши исследования проводились преимущественно на сосудах 2-го порядка, поэтому можно предположить, что у крыс, получавших DOX, ослабление NO-зависимых механизмов АХ-индуцированной вазодилатации могло частично компенсироваться усилением активности BK_{Ca} . Условия проведения наших экспериментов не дают возможности судить о влиянии DOX на активность блокируемых ТЭА K_v , изоформы которых обнаружены в брыжеечных артериях крыс [47], при этом K_v могут модулировать величину вазодилатации [48, 49]. Считают, что при концентрации менее 10^{-3} ммоль/л ТЭА достаточно селективен для BK_{Ca} , [43] и используется для изучения участия BK_{Ca} в реактивности брыжеечных артерий [50, 51]. Несмотря на используемую в нашем исследовании концентрацию ТЭА (1×10^{-3} моль/л), нельзя отрицать вероятность одновременной блокады BK_{Ca} и некоторых K_v , поэтому мы не можем исключать возможность модулирующего влияния K_v на АХ-индуцированную дилатацию сосудов при снижении связанных с NO механизмов.

О влиянии DOX на опосредованную IK_{Ca} и SK_{Ca} вазодилатацию судили по величине АХ-индуцированной релаксации, развиваемой сосудами после применения комплекса трех блокаторов — L-NAME, индометацина и ТЭА. Результаты показали, что амплитуда релаксации сосудов после инкубации с комплексом блокаторов не отличалась у крыс разных групп. Это свидетельствует об отсутствии влияния

DOX на активность IK_{Ca} и SK_{Ca} в обусловленной эндотелиальной гиперполяризацией релаксации сосудов, исследованных *in vivo*. Следует отметить, что в литературе имеются сведения, полученные в экспериментах на изолированных сосудах, в которых показано уменьшение вазорелаксации, опосредованной эндотелиальной гиперполяризацией, при снижении экспрессии IK_{Ca} и SK_{Ca} у животных, получавших DOX [43]. Кроме того, показано, что DOX вызывает нарушение структуры эндотелия [43], что приводит не только к нарушению продукции эндотелием вазоактивных агентов, но и препятствует генерации и распространению эндотелиальной гиперполяризации. Отсутствие влияния DOX на опосредованную активностью IK_{Ca} и SK_{Ca} дилатацию в наших экспериментах можно объяснить существенно меньшим количеством введенного крысам DOX (4 мг/кг однократно), поскольку в работе Idris-Khodja и соавт. [43] крысам вводили DOX в значительно большем количестве (суммарно 15 мг/кг).

Таким образом, наши исследования показали, что DOX влияет на реактивность брыжеечных артерий крыс, вызывая развитие эндотелиальной дисфункции: DOX повышает констрикторные реакции на ФЭ и снижает эндотелийзависимую вазорелаксацию. При этом ослабление АХ-индуцированной дилатации у крыс, получавших DOX, опосредовано нарушением NO-зависимых механизмов. DOX не оказывал влияния на эффективность опосредованных простагландинами механизмов вызванной АХ вазодилатации, а также не изменял связанных с активностью IK_{Ca} и SK_{Ca} путей АХ-индуцированной дилатации. Предполагается, что снижение эффективности NO-зависимого пути регуляции сосудистого тонуса у крыс после введения DOX может, в некоторой степени, компенсироваться усилением роли BK_{Ca} в стимулированной АХ релаксации брыжеечных артерий.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019-2030), тема 0134-2019-0001.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи сообщает об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы, планирование и проведение эксперимента, получение и обработка данных, написание и редактирование манускрипта (Г.Т.И.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I (2021) The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer* 127(16): 3029–3030. <https://doi.org/10.1002/cncr.33587>
2. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM (2015) Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 131(22): 1981–1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
3. Octavia Y, Tocchetti C, Gabrielson K, Janssens S, Crijns H, Moens A (2012) Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol* 52: 1213–1225. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.03.006>
4. Luu AZ, Chowdhury B, Al-Omran M, Teoh H, Hess DA, Verma S (2018) Role of Endothelium in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci* 3(6): 861–870. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.06.005>

5. *Christidi E, Brunham LR* (2021) Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death Dis* 12(4): 339.
<https://doi.org/10.1038/s41419-021-03614-x>
6. *Li D, Yang Y, Wang S, He X, Liu M, Bai B, Tian C, Sun R, Yu T, Chu X* (2021) Role of acetylation in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Redox Biol* 46: 102089.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102089>
7. *Sun X, Chen G, Xie Y, Jiang D, Han J, Chen F, Song Y* (2020) Qiliqiangxin improves cardiac function and attenuates cardiac remodelling in doxorubicin-induced heart failure rats. *Pharmaceutical Biol* 58(1): 417–426.
<https://doi.org/10.1080/13880209.2020.1761403>
8. *Tan C, Zeng J, Wu G, Zheng L, Huang M, Huang X* (2021) Xinshuitong Capsule extract attenuates doxorubicin-induced myocardial edema via regulation of cardiac aquaporins in the chronic heart failure rats. *Biomed Pharmacother* 144: 112261.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112261>
9. *Wu BB, Leung KT, Poon EN-Y* (2022) Mitochondrial-Targeted Therapy for Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Int J Mol Sci* 23(3): 1912.
<https://doi.org/10.3390/ijms23031912>
10. *Wen J, Zhang L, Liu H, Wang J, Li J, Yang Y, Wang Y, Cai H, Li R, Zhao Y* (2019) Salsolinol Attenuates Doxorubicin-Induced Chronic Heart Failure in Rats and Improves Mitochondrial Function in H9c2 Cardiomyocytes. *Front Pharmacol* 10: 1135.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01135>
11. *Huang C, Qiu S, Fan X, Jiao G, Zhou X, Sun M, Weng N, Gao S, Tao X, Zhang F, Chen W* (2021) Evaluation of the effect of Shengxian Decoction on doxorubicin-induced chronic heart failure model rats and a multicomponent comparative pharmacokinetic study after oral administration in normal and model rats. *Biomed Pharmacother* 144: 112354.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112354>
12. *Pajović V, Kováčhází C, Kosić M, Vasić M, Đukić L, Brenner GB, Gircz Z, Bajić D, Ferdinandy P, Japundžić-Žigon N* (2021) Phenomapping for classification of doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 423: 115579.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115579>
13. *Simůnek T, Stěrba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gersl V* (2009) Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep* 61(1): 154–171.
[https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(09\)70018-0](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(09)70018-0)
14. *Takemura G, Fujiwara H* (2007) Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis* 49(5): 330–352.
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2006.10.002>
15. *Zhang Y-W, Shi J, Li Y-J, Wei L* (2009) Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Archiv Immunol Therap Exp (Warsz)* 57(6): 435–445.
<https://doi.org/10.1007/s00005-009-0051-8>
16. *He H, Wang L, Qiao Y, Zhou Q, Li H, Chen S, Yin D, Huang Q, He M* (2020) Doxorubicin Induces Endotheliotoxicity and Mitochondrial Dysfunction via ROS/eNOS/NO Pathway. *Front Pharmacol* 10: 1531.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01531>
17. *Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, Zuppinger C, Wallimann T, Schlattner U* (2006) New Insights into Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: The Critical Role of Cellular Energetics. *J Mol Cell Cardiol* 41: 389–405.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.06.009>
18. *Henidi HA, Al-Abbasi FA, El-Moselhy MA, El-Bassossy HM, Al-Abd AM* (2020) Despite Blocking Doxorubicin-Induced Vascular Damage, Quercetin Ameliorates Its Antibreast Cancer Activity. *Oxid Med Cell Longev* 2020: 8157640.
<https://doi.org/10.1155/2020/8157640>
19. *den Hartog GJ, Boots AW, Haenen GR, van der Vijgh WJ, Bast A* (2003) Lack of inhibition of endothelial nitric oxide synthase in the isolated rat aorta by doxorubicin. *Toxicol In Vitro* 17(2): 165–167.
[https://doi.org/10.1016/s0887-2333\(03\)00007-9](https://doi.org/10.1016/s0887-2333(03)00007-9)
20. *Murata T, Yamawaki H, Yoshimoto R, Hori M, Sato K, Ozaki H, Karaki H* (2001) Chronic effect of doxorubicin on vascular endothelium assessed by organ culture study. *Life Sci* 69(22): 2685–2695.
[https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01352-2](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01352-2)
21. *Sonowal H, Pal P, Shukla K, Saxena A, Srivastava SK, Ramana KV* (2018) Aldose reductase inhibitor, fidarestat prevents doxorubicin-induced endothelial cell death and dysfunction. *Biochem Pharmacol* 150: 181–190.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.02.018>
22. *Bosman M, Krüger DN, Favere K, Wesley CD, Neutel CHG, Van Asbroeck B, Diebels OR, Faes B, Schenk TJ, Martinet W, De Meyer GRY, Van Craenenbroeck EM, Guns P-JDF* (2021) Doxorubi-

- cin Impairs Smooth Muscle Cell Contraction: Novel Insights in Vascular Toxicity. *Int J Mol Sci* 22(23): 12812.
<https://doi.org/10.3390/ijms222312812>
23. *Clayton ZS, Brunt VE, Hutton DA, VanDongen NS, D'Alessandro A, Reisz JA, Ziemba BP, Seals DR* (2020) Doxorubicin-Induced Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Conduit Arteries Is Prevented by Mitochondrial-Specific Antioxidant Treatment. *JACC Cardio Oncol* 2(3): 475–488.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.010>
 24. *Shen B, Ye CL, Ye KH, Zhuang L, Jiang JH* (2009) Doxorubicin-induced vasomotion and $[Ca^{2+}]_i$ elevation in vascular smooth muscle cells from *C57BL/6* mice. *Acta Pharmacol Sin* 30: 1488–1495.
<https://doi.org/10.1038/aps.2009.145>
 25. *Tantawy M, Pamittan FG, Singh S, Gong Y* (2021) Epigenetic Changes Associated With Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Clin Translat Sci* 14(1): 36–46.
<https://doi.org/10.1111/cts.12857>
 26. *Gibson NM, Greufe SE, Hydock DS, Hayward R* (2013) Doxorubicin-induced vascular dysfunction and its attenuation by exercise preconditioning. *J Cardiovasc Pharmacol* 62(4): 355–360.
<https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31829c9993>
 27. *Bosman M, Favere K, Neutel CHG, Jacobs G, De Meyer GRY, Martinet W, Van Craenenbroeck EM, Guns PDF* (2021) Doxorubicin induces arterial stiffness: A comprehensive *in vivo* and *ex vivo* evaluation of vascular toxicity in mice. *Toxicol Lett* 346: 23–33.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.04.015>
 28. *Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH* (2017) Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)* 219(1): 22–96.
<https://doi.org/10.1111/apha.12646>
 29. *Rubanyi GM* (1991) Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *J Cell Biochem* 46(1): 27–36.
<https://doi.org/10.1002/jcb.240460106>
 30. *Freed JK, Gutterman DD* (2017) Communication Is Key: Mechanisms of Intercellular Signaling in Vasodilation. *J Cardiovasc Pharmacol* 69(5): 264–272.
<https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000463>
 31. *Olukman M, Can C, Erol A, Oktem G, Oral O, Cinar MG* (2009) Reversal of doxorubicin-induced vascular dysfunction by resveratrol in rat thoracic aorta: Is there a possible role of nitric oxide synthase inhibition? *Anadolu Kardiyol Derg* 9(4): 260–266.
 32. *Idris-Khodja N, Di Marco P, Farhat M, Geny B, Schini-Kerth VB* (2013) Grape-Derived Polyphenols Prevent Doxorubicin-Induced Blunted EDH-Mediated Relaxations in the Rat Mesenteric Artery: Role of ROS and Angiotensin II. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013: 516017.
<https://doi.org/10.1155/2013/516017>
 33. *Kalivendi SV, Kotamraju S, Zhao H, Joseph J, Kalyanaraman B* (2001) Doxorubicin-induced apoptosis is associated with increased transcription of endothelial nitric-oxide synthase. Effect of antiapoptotic antioxidants and calcium. *J Biol Chem* 276(50): 47266–47276.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M106829200>
 34. *Deng S, Kruger A, Schmidt A, Metzger A, Yan T, Gödtel-Armbrust U, Hasenfuss G, Brunner F, Wojnowski L* (2009) Differential roles of nitric oxide synthase isozymes in cardiotoxicity and mortality following chronic doxorubicin treatment in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 380(1): 25–34.
<https://doi.org/10.1007/s00210-009-0407-y>
 35. *Sayed-Ahmed MM, Khattab MM, Gad MZ, Osman AM* (2001) Increased plasma endothelin-1 and cardiac nitric oxide during doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Pharmacol Toxicol* 89(3): 140–144.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2001.d01-148.x>
 36. *Looft-Wilson RC, Ashley BS, Billig JE, Wolfert MR, Ambrecht LA, Bearden SE* (2008) Chronic diet-induced hyperhomocysteinemia impairs eNOS regulation in mouse mesenteric arteries. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295(1): R59–R66.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00833.2007>
 37. *Giles TD, Sander GE, Nossaman BD, Kadowitz PJ* (2012) Impaired vasodilation in the pathogenesis of hypertension: focus on nitric oxide, endothelial-derived hyperpolarizing factors, and prostaglandins. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 14(4): 198–205.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00606.x>
 38. *Larsen BT, Gutterman DD, Hatoum OA* (2006) Emerging role of epoxyeicosatrienoic acids in coronary vascular function. *Eur J Clin Invest* 36(5): 293–300.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01634.x16634832>
 39. *Parkington HC, Coleman HA, Tare M* (2004) Prostacyclin and endothelium-dependent hyperpolarization. *Pharmacol Res* 49(6): 509–514.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2003.11.012>

40. Jin X, Satoh-Otonashi Y, Zamami Y, Takatori S, Hashikawa-Hobara N, Kitamura Y, Kawasaki H (2011) New molecular mechanisms for cardiovascular disease: contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the regulation of vasoconstriction in peripheral resistance arteries. *J Pharmacol Sci* 116(4): 332–336.
<https://doi.org/10.1254/jphs.10r30fm>
41. Mandalà M, Gokina N, Barron C, Osol G (2012) Endothelial-derived hyperpolarization factor (EDHF) contributes to PLGF-induced dilation of mesenteric resistance arteries from pregnant rats. *J Vasc Res* 49: 43–49.
<https://doi.org/10.1159/000329821>
42. Busse R, Edwards G, Félétou M, Fleming I, Vanhoutte PM, Weston AH (2002) EDHF: bringing the concepts together. *Trends Pharmacol Sci* 23(8): 374–380.
[https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(02\)02050-3](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(02)02050-3)
43. Tykocki NR, Boerman EM, Jackson WF (2017) Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles. *Compr Physiol* 16;7(2): 485–581.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c160011>
44. Grgic I, Kaistha BP, Hoyer J, Kohler R (2009) Endothelial Ca²⁺-activated K⁺ channels in normal and impaired EDHF-dilator responses-relevance to cardiovascular pathologies and drug discovery. *Br J Pharmacol* 157: 509–526.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00132.x>
45. Crane GJ, Gallagher N, Dora KA, Garland CJ. (2003) Small- and intermediate-conductance calcium-activated K⁺ channels provide different facets of endothelium-dependent hyperpolarization in rat mesenteric artery. *J Physiol* 553(Pt1): 183–189.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.051896>
46. Hilgers RH, Todd J Jr, Webb RC (2006) Regional heterogeneity in acetylcholine-induced relaxation in rat vascular bed: role of calcium-activated K⁺ channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291(1): H216–H222.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01383.2005>
47. Lu Y, Hanna ST, Tang G, Wang R (2002) Contributions of Kv1.2, Kv1.5 and Kv2.1 subunits to the native delayed rectifier K⁽⁺⁾ current in rat mesenteric artery smooth muscle cells. *Life Sci* 71: 1465–1473.
[https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01922-7](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01922-7)
48. González C, Baez-Nieto D, Valencia I, Oyarzún I, Rojas P, Naranjo D, Latorre R (2012) K⁽⁺⁾ channels: function-structural overview. *Compr Physiol* 2(3): 2087–2149.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c110047>
49. Jackson WF (2018) K_V channels and the regulation of vascular smooth muscle tone. *Microcirculation* (1): 10.1111/micc.12421.
<https://doi.org/10.1111/micc.12421>
50. Lucchesi PA, Belmadani S, Matrougui K (2005) Hydrogen peroxide acts as both vasodilator and vasoconstrictor in the control of perfused mouse mesenteric resistance arteries. *J Hypertens* 23: 571–579.
<https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000160214.40855.79>
51. Jackson-Weaver O, Paredes DA, Gonzalez Bosc LV, Walker BR, Kanagy NL (2011) Intermittent hypoxia in rats increases myogenic tone through loss of hydrogen sulfide activation of large-conductance Ca²⁺-activated potassium channels. *Circ Res* 108: 1439–1447.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.228999>

Effect of Doxorubicin on the Reactivity of the Mesenteric Arteries of Wistar Rats

G. T. Ivanova*

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

*e-mail: ivanovagt@infran.ru

Doxorubicin is used as an anticancer agent, but it has a negative effect on the cardiovascular system. The main attention is paid to the cardiotoxic effect, and the mechanisms of its action on the vessels are not well understood. Our *in vivo* study evaluated the reactivity of rat mesenteric arteries to vasoactive agents, as well as the involvement of mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in rats treated with a single dose of 4 mg/kg of doxorubicin. The experimental group of Wistar rats was injected once intraperitoneally with doxorubicin (4 mg/kg), the control animals received physiological saline in an equal volume. After 6 weeks, the reactivity of the mesenteric arteries to acetylcholine (ACh), sodium nitroprusside, and phenylephrine was examined. To clarify the mechanisms of endothelium-dependent vasodilation, blockers were used: NO-synthase –

L-NAME, Ca²⁺-activated K⁺-channels of high conductivity – tetraethylammonium. To assess the reactivity of arteries in vivo, microphotographic and video recording of the diameter of the mesenteric arteries of rats was performed (Biomed MC-1T-ZOOM microscope and Basler BASLER acA4600-10uc camera), the results were processed in the MultiMedia Catalog program. Doxorubicin modified the reactivity of the mesenteric arteries of rats: it increased the constrictor reactions of phenylephrine and inhibited endothelium-dependent vasorelaxation on ACh. At the same time, the administration of doxorubicin to rats led to a decrease in the efficiency of NO-dependent mechanisms of regulation of vascular tone (estimated by the difference in the amplitude of ACh-induced vasodilation before and after L-NAME application), as well as to a decrease in the relaxation of arteries to sodium nitroprusside, compared with control animals. Doxorubicin had no effect on the effectiveness of prostaglandin-mediated and Ca²⁺-activated K⁺-channels of intermediate and low conduction mechanisms of endothelium-dependent vasodilation.

Keywords: doxorubicin, mesenteric artery, endothelium, acetylcholine-induced dilatation, vasoconstriction, phenylephrine, sodium nitroprusside, Wistar