

© И.Б. Соколова, Г.Т. Иванова, Г.И. Лобов, 2019
УДК [616.61-089 : 616.133-007.63 : 612.127.4]-092.4

И.Б. Соколова, Г.Т. Иванова, Г.И. Лобов*

NO-ЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ ВАЗОДИЛАТАЦИИ В ПИАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ НЕФРЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС

Лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить изменения NO-опосредованного механизма дилатации в пиальных артериях головного мозга нефрэктомизированных крыс. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ:** исследование проведено на крысах линии Wistar-Kyoto (WKY). В 4-месячном возрасте проводили двухэтапную нефрэктомию. Через 3 мес методом прижизненной микроскопии исследовали реакции артерий пиальной оболочки головного мозга на агонисты и антагонисты (измеряли диаметр артерий на фоне действия ацетилхолина, нитропруссид натрия и метиленового голубого). Помимо этого, измеряли перфузию ткани мозга с целью последующих расчетов величин компонентов сосудистого тонуса. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** показано, что аппликация ацетилхолина на пиальную оболочку приводила к изменению диаметра артерий. У нефрэктомизированных крыс при действии АХ было зарегистрировано значительно большее количество артерий в состоянии констрикции по сравнению с контрольной группой. Действие нитропруссид натрия в контрольной группе сопровождалось дилатацией 100 % пиальных артерий, в группе нефрэктомизированных крыс дилатация была выявлена в 83,2±4,7 % артерий. При применении метиленового голубого в группе нефрэктомизированных крыс было выявлено меньшее количество артерий в состоянии констрикции по сравнению с контрольной группой. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** у нефрэктомизированных крыс выявлены выраженные нарушения NO-опосредованного механизма дилатации пиальных артерий головного мозга, приводящие к повышению эндотелиального компонента сосудистого тонуса. Эндотелий пиальных артерий нефрэктомизированных крыс продуцирует меньшее количество NO как спонтанно, так и при стимуляции ацетилхолином. У нефрэктомизированных крыс выявлены нарушения в сигнальном каскаде NO→sGC→cGMP в ГМК пиальных артерий, что подтверждается их меньшей способностью к дилатации на применение экзогенного NO.

Ключевые слова: нефрэктомия, пиальные артерии, эндотелий, оксид азота, растворимая гуанилатциклаза

I.B. Sokolova, G.T. Ivanova, G.I. Lobov*

NO-DEPENDENT MECHANISM OF VASODILATION IN PIAL ARTERIES OF NEFRECTOMIZED RATS

Laboratory of physiology of cardiovascular and lymphatic systems, Institute of physiology I. P. Pavlov of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

THE AIM: to study changes in the NO-mediated dilatation mechanism in the pial arteries of the brain of nephrectomized rats. **MATERIALS AND METHODS:** The study was conducted on Wistar-Kyoto rats. At 4 months of age, a two-stage nephrectomy was performed. After 3 months, the reaction of the arteries of the pial membrane of the brain to agonists and antagonists was investigated by in vivo microscopy (the diameter of the arteries was measured against the action of acetylcholine, sodium nitroprusside and methylene blue). Besides, the perfusion of the brain tissue was measured for subsequent calculations of the values of the components of the vascular tone. **RESULTS:** It was shown that the application of acetylcholine to the pial membrane led to a change in the diameter of the arteries. In nephrectomized rats under the action of acetylcholine, a significantly larger number of arteries in the constriction state was registered compared to the control group. The effect of sodium nitroprusside in the control group was accompanied by a dilatation of 100 % of the pial arteries; in the nephrectomized rat group, dilatation was detected in 83.2 ± 4.7 % of the arteries. When methylene blue was used in a group of nephrectomized rats, a smaller number of arteries in the constriction state was detected as compared to the control group. **CONCLUSION:** In nephrectomized rats, pronounced disorders of the NO-mediated mechanism of the pial arteries of the brain were found, leading to an increase in the endothelial component of the vascular tone. The endothelium of the pial arteries of nephrectomized rats produces less NO both spontaneously and when stimulated with acetylcholine. In nephrectomized rats, abnormalities in the signal cascade of NO → sGC → cGMP in the smooth muscle cells of the pial arteries were revealed, which is confirmed by their lesser ability to dilate to the use of exogenous NO.

Keywords: nephrectomy, pial arteries, endothelium, nitric oxide, soluble guanylate cyclase

Для цитирования: Соколова И.Б.*, Иванова Г.Т., Лобов Г.И. NO-зависимый механизм вазодилатации в пиальных артериях нефрэктомизированных крыс. Нефрология 2019; 23 (5): 96–101. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-96-101

For citation: Sokolova I.B.*, Ivanova G.T., Lobov G.I. NO-dependent mechanism of vasodilation in pial arteries of nephrectomized rats. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 96–101 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-96-101

*Соколова И.Б. Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6.
Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН. Тел.: 8(813) 70-71-553,
E-mail: SokolovaIB@infran.ru. ORCID: 0000-0002-7483-1080

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия повсеместно отмечается тенденция к неуклонному росту числа больных, страдающих ХБП [1, 2]. Развитие ХБП сопровождается накоплением в организме одних биологически активных веществ (к настоящему времени известно более 200) и дефицитом других. Диспропорции ингибиторов и стимуляторов метаболических процессов и накопление метаболитов приводят к регуляторному дисбалансу как на уровне целостного организма, так и на микроструктурном уровне. ХБП оказывает выраженное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему [3], в наибольшей степени повреждаются интима и медиа артерий [4]. Клинические данные показывают, что эндотелиальная дисфункция возникает на ранних стадиях почечной недостаточности и предрасполагает к ускоренному атеросклерозу у пациентов с ХБП [5]. Выраженные структурные и функциональные изменения обнаруживаются в сосудах микроциркуляторного русла в различных органах [6], в том числе и в головном мозге [7, 8]. У пациентов с ХБП 5 стадии в несколько раз чаще развиваются геморрагические, ишемические [9], лакунарные инсульты [10,11] и повышается риск формирования когнитивных нарушений и деменции [11, 12] по сравнению со здоровым контингентом той же возрастной категории.

Цель настоящего исследования – изучить изменения NO-опосредованного механизма дилатации в пиальных артериях сенсомоторной коры крыс, вызванные нефрэктомией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Вистар–Киото (WKY) в возрасте 4 мес из биокolleкции ИФ РАН. Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Исследования проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принятых Европейской конвенцией 19.07.2014 г. Исследование было одобрено этической комиссией Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Нефрэктомию у крыс проводили по описанной ранее методике [13], количество прооперированных животных – 10. Прижизненное исследование реактивности пиальных артерий проводили через 3 мес после нефрэктомии. Для этого крыс наркотизировали зоветилом интраперитонеально (8 мг/кг). В теменной области черепа высверливали отверстие ($S \approx 1 \text{ см}^2$), твердую мозговую оболочку в

пределах отверстия удаляли, тем самым открывая поле сенсомоторной коры для дальнейшего исследования. На протяжении всего эксперимента измеряли среднее АД в бедренной артерии с помощью устройства для инвазивного измерения АД у крыс. Температуру тела животного поддерживали на уровне 37°C . Наблюдение и фотографирование пиальных артерий проводили с помощью оригинальной установки, включающей в себя стереоскопический микроскоп MC-2ZOOM («Микромед», Россия), цветную камеру – видеоокуляр DCM-510 (Scopetek, Китай) и персональный компьютер. На статических изображениях с помощью компьютерной программы «Photo M» измеряли диаметры артерий. У каждого животного изображение пиальных артерий пиальной оболочки сенсомоторной коры измеряли в стандартных условиях при непрерывном орошении поверхности мозга раствором Кребса с температурой 37°C , а также растворами тестовых веществ: ацетилхолина (Acetylcholine chloride, Sigma-Aldrich, $1 \times 10^{-7} \text{ M}$), метиленового голубого (Methylene blue, Sigma-Aldrich, $1 \times 10^{-5} \text{ M}$), нитропруссид натрия (Sodium nitroprusside, Sigma-Aldrich, $1 \times 10^{-4} \text{ M}$).

Тонус артерий в сенсомоторной коре головного мозга крыс измеряли с помощью многофункционального лазерного диагностического комплекса ЛАКК-М («ЛАЗМА», Россия). Датчик прибора размещали над сенсомоторной корой в точке с приблизительными координатами $AP = 2-3 \text{ мм}$ от брегмы; $SD = 1,0 \text{ мм}$ латерально от сагиттального шва. Регистрацию ЛДФ-грамм проводили в течение 10 мин. Прилагаемое к комплексу ЛАКК-М программное обеспечение автоматически рассчитывало среднюю величину показателя микроциркуляции (M) и среднеквадратическое отклонение M (σ). По завершении эксперимента проводили вейвлет-анализ колебаний перфузии на ЛДФ-грамме. На основании данных об амплитудах колебаний микрокровотока в различных частотных диапазонах, с учетом среднего АД, рассчитывали величину нейрогенного тонуса (НТ), миогенного (МТ) и эндотелиального (ЭТ) компонентов тонуса артерий коры головного мозга [14].

Группой сравнения (контрольной) для экспериментальных животных служила группа ложнооперированных животных ($n=8$). Математическая обработка данных проведена в Excel. Данные представлены в виде средних значений с их стандартной ошибкой ($M \pm SE$). Для установления достоверности различий использовали критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

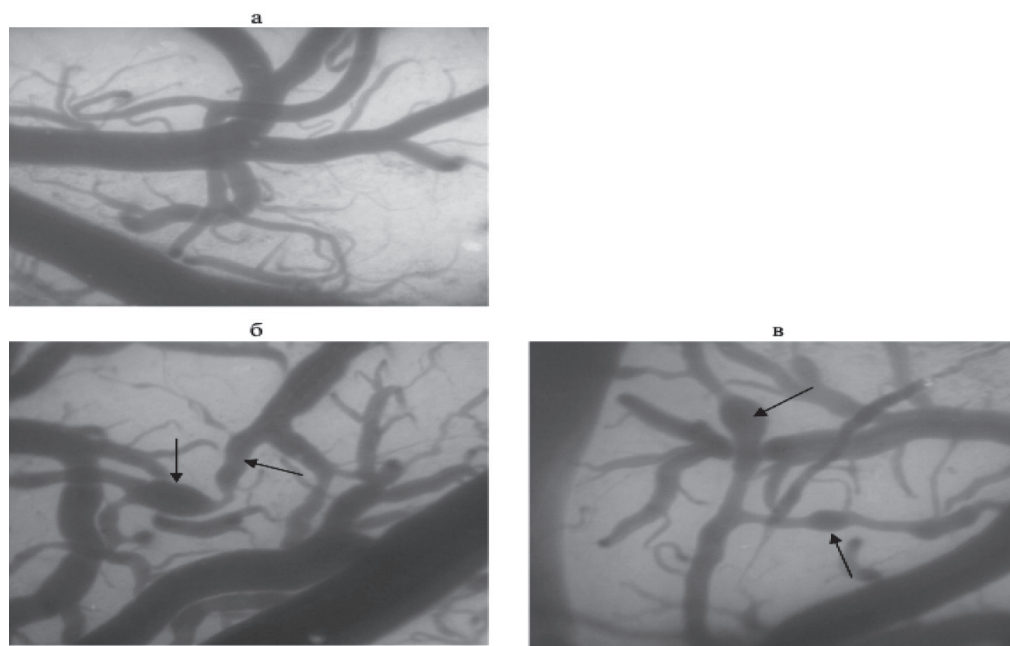


Рис. 1. Фотографии сети пиальных сосудов сенсомоторной коры головного мозга крыс. а – контрольные животные; б, в – нефрэктомизированные крысы. Стрелками – аномальные расширения пиальных артерий. Ув. 160.
Figure 1. Photos of the network of PIAL vessels of the sensorimotor cerebral cortex of rats: а – control animals; б, в – nephrectomized rats (x 160). The arrows indicate abnormal dilations of the PIAL arteries.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 представлены оригинальные изображения сосудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга крыс WKY. Хорошо видно, что у нефрэктомизированных животных наблюдаются выраженные изменения структуры сосудистого русла головного мозга: появились извилистость и аномальные расширения пиальных артерий.

После измерения диаметра пиальных артерий в определенных точках коры поверхность мозга орошали раствором ацетилхолина и через 3 мин проводили повторные измерения диаметра артерий в этих же точках. Применение ацетилхолина приводило к разнонаправленным реакциям как у экспериментальных животных, так и у контрольных. Часть артерий отвечали на аппликацию ацетилхолина дилатацией, часть – констрикцией, некоторое количество артерий не реагировали на ацетилхолин. Усредненные данные этой серии опытов представлены на рис. 2, А. Принципиальным отличием в реакциях пиальных артерий нефрэктомизированных крыс от контрольных было значительно меньшее количество сосудов, ответивших на применение ацетилхолина дилатацией и большее – констрикцией.

Учитывая значительное количество данных о развитии у пациентов с ХБП эндотелиальной дисфункции и снижении продукции эндотелием NO, в следующей серии экспериментов оценивали реакции пиальных артерий на действие нитропруссида натрия. В группе нефрэктомизированных животных $83,2 \pm 4,7\%$ артерий отвечали на аппли-

кацию нитропруссида натрия дилатацией, диаметр остальных артерий или не изменялся, или несколько уменьшался (на границе достоверности). В контрольной группе 100 % наблюдаемых пиальных артерий при действии нитропруссида натрия были дилатированы.

Оценивая эффективность функционирования внутриклеточных сигнальных путей, активируемых NO, мы провели серию опытов с ингибированием основного внутриклеточного сенсора NO – растворимой гуанилатциклазы. Диаметр пиальных артерий измеряли после 15-минутного

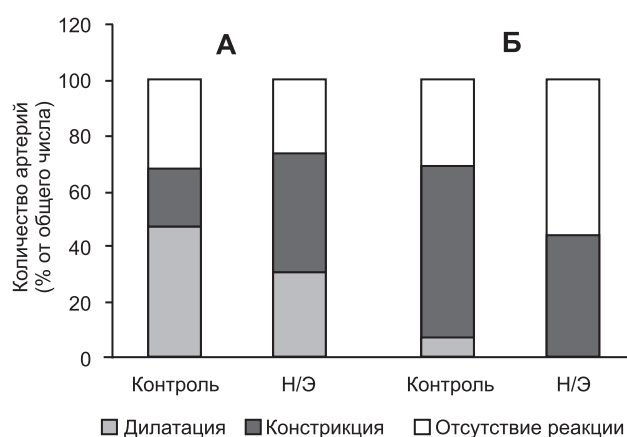


Рис. 2. Изменения диаметра пиальных артерий головного мозга контрольных и нефрэктомизированных крыс при действии: А – ацетилхолина, Б – метиленового голубого. Данные представлены в % от общего числа изученных артерий. Н/Э – нефрэктомизированные крысы.

Figure 2. Changes in the diameter of the PIAL arteries of the brain control and nephrectomized rats under the action of: А – acetylcholine, Б – methylene blue. The data are presented in % of the total number of arteries studied. N/a – nephrectomized rats.

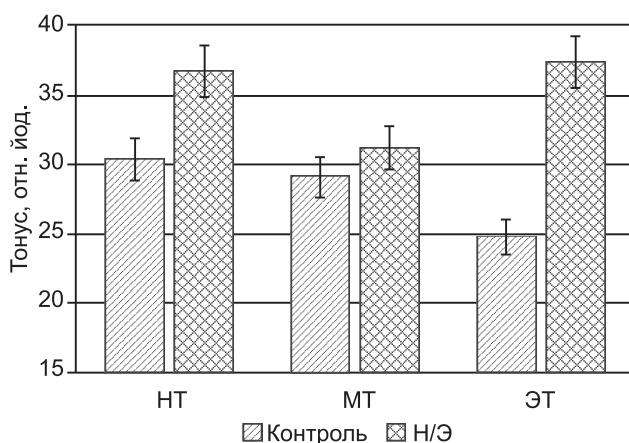


Рис. 3. Величины нейрогенного (НТ), миогенного (МТ) и эндотелиального (ЭТ) компонентов тонуса сосудов пиальной оболочки головного мозга контрольных и нефрэктомизированных крыс.

Figure 3. Values of neurogenic (NT), myogenic (M) and endothelial (ET) components of vascular tone of the PIAL membrane of the brain of control and nephrectomized rats.

орошения поверхности мозга раствором с метиленовым голубым. У нефрэктомизированных крыс $31,5 \pm 2,4\%$ пиальных артерий ответили на применение метиленового голубого констрикцией, в контрольной группе констрикция была зарегистрирована в $63,1 \pm 4,5\%$ артерий (см. рис. 2,Б).

В заключительной серии экспериментов мы провели измерения перфузии ткани мозга с помощью ЛАКК-М и на основании полученных данных сделали расчеты составляющих сосудистого тонуса артерий пиальной оболочки крыс. Анализ показал, что у нефрэктомизированных крыс достоверно повышены две составляющие сосудистого тонуса – максимальные изменения выявлены в эндотелийзависимом компоненте тонуса и несколько меньшие, но достоверные, в нейрогенном тонусе (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе представлено значительное количество данных с описанием морфологических изменений стенки артерий при ХБП, приводящих к повышению ее жесткости и снижению растяжимости [15,16]. Показано также, что уремическая интоксикация, характерная для ХБП, приводит к выраженной дисфункции эндотелия и снижению количества продуцируемого им NO. Подобные исследования проведены на артериях различных сосудистых регионов (аорте, брыжеечных артериях, миокарде) [17–19]. Имеются также данные о негативном влиянии уремических токсинов на сосуды головного мозга, что сопровождается дисрегуляцией сосудистого тонуса [20], и в итоге, приводит к когнитивным нарушениям, а в

тяжелых случаях – к деменции [21]. В силу ряда причин подобных исследований относительно немного по сравнению с количеством работ, выполненных на сосудах других регионов [22]. В задачу нашего исследования входило изучение изменений в NO-опосредованной регуляции тонуса пиальных артерий у нефрэктомизированных крыс. Классическим приемом, применяемым при исследовании эндотелийзависимой дилатации артерий, является проба с ацетилхолином (АХ). Ацетилхолин, взаимодействуя с М-холинорецепторами эндотелиоцитов, стимулирует выработку NO, что в итоге приводит к расслаблению ГМК и вазодилатации [23]. Ранее было показано, что аппликация АСh на поверхность мозга крыс вызывает не только дилатацию пиальных сосудов, но и констрикцию части из них, при этом некоторое количество артерий не изменяют свой диаметр [24]. В данном исследовании было установлено, что применение АСh в контрольной группе приводило к дилатации $53,6 \pm 4,1\%$ пиальных артерий, к констрикции – $27,2 \pm 2,4\%$ артерий, а $19,6 \pm 2,1\%$ артерий не реагировали на АХ. В группе нефрэктомизированных крыс распределение реакций пиальных артерий на АХ было иным: количество дилатированных артерий составило $30,5 \pm 2,4\%$, количество артерий, прореагировавших на АХ констрикцией – $46,7 \pm 3,3\%$, и $22,8 \pm 2,0\%$ артерий не изменили диаметр. Причины констрикции мозговых артерий здоровых животных под воздействием ацетилхолина до конца не выяснены, хотя есть основания полагать, что в основе таких разнонаправленных реакций могут лежать механизмы ауторегуляции мозгового кровотока, стабилизирующие объем крови, протекающей по сосудистой системе мозга [25]. Сопоставление данных, полученных при исследовании сосудов экспериментальной и контрольной групп крыс, продемонстрировало существенное увеличение в группе нефрэктомизированных крыс числа артерий, прореагировавших на АХ констрикцией и уменьшение – прореагировавших дилатацией. Таким образом, из представленных данных можно сделать заключение, что в ГМК пиальных артерий нефрэктомизированных крыс соотношение между дилататорными и констрикторными механизмами, находящимися в физиологических условиях в состоянии динамического баланса [26], изменилось в пользу констрикторных механизмов. С учетом множества данных о том, что ацетилхолин способствует вазодилатации посредством стимулирования продукции эндотелием NO, следует полагать, что в пиальных артериях нефрэктомизированных крыс

рованных крыс нарушен механизм стимулированной продукции NO.

Исходя из этого, в следующей серии опытов мы проводили аппликацию на поверхность мозга раствора нитропруссид натрия, являющегося классическим донором NO [27]. Таким образом мы оценивали эффективность функционирования NO-опосредованного эндотелийнезависимого механизма вазодилатации в пиальных артериях крыс. У нефрэктомизированных крыс в ответ на применение нитропруссид натрия дилатировались $82,4 \pm 5,3\%$ исследованных пиальных артерий (в контрольной группе дилатация выявлялась в 100 % сосудов). Полученные данные дали основания полагать, что у нефрэктомизированных крыс нарушено не только производство эндотелием NO, но и снижены реакции ГМК пиальных артерий на экзогенный NO, по-видимому, за счет повреждения внутриклеточных сигнальных механизмов.

Поскольку NO приводит к вазодилатации преимущественно посредством активации сигнального пути: NO $\rightarrow$ растворимая гуанилатциклаза в цитоплазме ГМК (sGC) $\rightarrow$ циклический гуанозинмонофосфат (cGMP) $\rightarrow$ протеинкиназа G, активирующая обратный захват Ca^{2+} и гиперполяризующая мембрану ГМК за счет открытия Ca^{2+} -активируемых и АТР-чувствительных K^{+} -каналов [28], на следующем этапе нашего исследования мы оценили реакции ГМК артерий на применение блокатора sGC – метиленового голубого [29]. В физиологический раствор, омывающий поверхность мозга, вводили метиленовый голубой и через 20 мин оценивали диаметр артерий (см. рис. 2,Б). У нефрэктомизированных крыс метиленовый голубой приводил к констрикции меньшего количества артерий по сравнению с контрольными животными. Мы полагаем, что причиной подобного различия в реакциях является уменьшение спонтанной продукции NO эндотелием сосудов этих животных. Известно, что в физиологических условиях спонтанно выделяемый NO поддерживает сосуды в состоянии дилатации, увеличивая тем самым мозговой кровоток [30]. Второй причиной выявленного эффекта может быть снижение эффективности в ГМК нефрэктомизированных крыс сигнального каскада: sGC $\rightarrow$ cGMP $\rightarrow$ протеинкиназа G.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у нефрэктомизированных крыс выявлены выраженные нарушения механизмов дилатации пиальных артерий. У этих животных

существенно повышен эндотелиальный компонент сосудистого тонуса, о чем свидетельствуют данные, полученные с помощью ЛАКК-М. Эндотелий пиальных сосудов нефрэктомизированных крыс спонтанно продуцирует меньшее количество NO по сравнению с контрольными животными, об этом убедительно свидетельствуют данные, зарегистрированные при ингибировании растворимой sGC, являющейся основным сенсором NO в ГМК сосудов. Помимо этого, сосуды нефрэктомизированных крыс слабее реагируют на стимулированное высвобождение эндогенного NO, это подтверждается данными, полученными в опытах с применением ацетилхолина. У нефрэктомизированных крыс, помимо нарушения продукции эндотелием NO, выявлены нарушения в сигнальном каскаде NO $\rightarrow$ sGC $\rightarrow$ cGMP в ГМК, что подтверждается меньшей способностью к дилатации пиальных артерий нефрэктомизированных крыс (по сравнению с контрольными) на одинаковые концентрации экзогенного NO (результаты опытов с нитропруссидом натрия).

Работа выполнена с использованием животных из биобанка ИФ РАН.

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 19-015-00047).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Борисов ВВ, Шилов ЕМ. Хроническая почечная недостаточность. *Урология* 2017; 1: 11–18 [Borisov VV, Shilov EM. Khronicheskaya pochechnaya nedostatochnost'. *Urology* 2017; 1: 11–18]
2. Шутов АМ. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века. *Клиническая медицина* 2014; 92(5): 5–10 [Shutov AM. Khronicheskaya bolezнь почек – global'naya problema XXI veka. *Clinical Medicine (Russian Journal)* 2014; 92(5): 5–10]
3. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; Jul 3; 116(1): 85–97
4. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41[Suppl]: 11–17
5. Stam F, van Guldener C, Becker A et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: The Hoorn study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 537–545
6. Smogorzewski MJ. Skin Blood Flow and Vascular Endothelium Function in Uremia. *J Ren Nutr* 2017; Nov; 27(6): 465–469. doi: 10.1053/j.jrn.2017.04.012.
7. Murabito S, Hallmark BF. Complications of Kidney Disease. *Nurs Clin North Am* 2018; Dec; 53(4): 579–588. doi: 10.1016/j.cnur.2018.07.010
8. Ikram M, Vernooij M, Hofman A, Niessen W, van der Lugt A, Breteler M. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke* 2008; 39: 55–61
9. Seliger S, Gillen D, Longstreth W, Kestenbaum B, Stehman-Breen C. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 64: 603–609
10. Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, Masuda C, Wada S, Sugimura T, Sugimura K. Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003; 23: 86–90

11. Murray A. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 123–132
 12. Seliger S, Siscovick D, Stehman-Breen C, Gillen D, Fitzpatrick A, Bleyer A, Kuller L. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1904–1911
 13. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ, Хохлов СЕ, Сиповский ВГ, Барабанова ВВ, Чефу СГ, Жлоба АА, Блашко ЭЛ. Гипергомоцистемия усугубляет повреждения нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2005; 9(4): 67–74 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Nevorotin AI, Khokhlov S E, Sipovsky VG, Barabanova VV, Chifu SG, Zhloba AA, Blashko EL. Hyperhomocysteinemia exacerbates the nephron injuries induced by experimental kidney failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005; 9(4): 67–74]
 14. Лобов ГИ, Гурков АС. Нефрология и диализ. Модуляция кровотока в микроциркуляторном русле пальцев кисти после формирования радиоцефалической артериовенозной фистулы. *Нефрология и диализ* 2014; 16(3): 364–371 [Lobov GI, Gurkov AS. Modulation of blood flow in the microvasculature of fingers after the formation a radiocephalic arteriovenous fistula. *Nephrology and dialysis* 2014; 16(3): 364–371]
 15. Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, Brancaccio D. Vascular calcification and uremia: what do we know? *Am J Nephrol* 2008; 28: 339–346
 16. Gross P, Six I, Kamel S, Massy Z. Vascular toxicity of phosphate in chronic kidney disease: beyond vascular calcification. *J Circ* 2014; 78(10): 2339–2346
 17. Quek KJ, Boyd R, Ameer OZ et al. Progressive vascular remodelling, endothelial dysfunction and stiffness in mesenteric resistance arteries in a rodent model of chronic kidney disease. *Vascul Pharmacol* 2016; Jun; 81:42–52. doi: 10.1016/j.vph.2015.12.004
 18. Mori-Kawabe M, Yasuda Y, Ito M, Matsuo SJ. Reduction of NO-mediated Relaxing Effects in the Thoracic Aorta in an Experimental Chronic Kidney Disease Mouse Model. *J Atheroscler Thromb* 2015; Aug 26; 22(8):845–853. doi: 10.5551/jat.28191
 19. Suh-Chiou C, Moysés RM, Bittencourt MS, Benseñor IM, Lotufo PA. Chronic kidney disease and coronary artery calcification in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Cardiol* 2017; Dec; 40(12): 1309–1315. doi: 10.1002/clc.22829
 20. Toyoda K. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease. *J Stroke* 2015; Jan; 17(1): 31–37. doi: 10.5853/jos.2015.17.1.31.
 21. Bronas UG, Puzantian H, Hannan M. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *Biomed Res Int* 2017; 2726369. doi: 10.1155/2017/2726369.
 22. Bugnicourt JM, Da Silveira C, Bengrine A et al. Chronic renal failure alters endothelial function in cerebral circulation in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; Sep; 301(3): H1143–1152. doi: 10.1152/ajpheart.01237.2010
 23. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншутина МА и др. Особенности функций эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4): 28–46. [Panina IY, Rummyantsev AS, Menshutina MA i dr. Specific function of the endothelium in chronic kidney disease. Literature review and personal data. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2007; 11(4): 28–46]
 24. Соколова ИБ, Польшцев ДГ. Реактивность пиальных артерий при гипертонии: влияние мезенхимных стволовых клеток. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2017; 103(12): 1405–1415. [Sokolova IB, Polyntsev DG. Reactivity of pial arteries in hypertension: the impact of mesenchymal stem cells. *Russian Journal of Physiology (formerly I. M. Sechenov Physiological Journal)* 2017; 103(12): 1405–1415].
 25. Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol Clin* 2016; Sep; 34(3): 465–477
 26. Bevan JA, Joyce EH. Flow-induced resistance artery tone: balance between constrictor and dilator mechanisms. *Am J Physiol* 1990; Mar; 258(3 Pt 2): H663–668
 27. Thatcher GR. An introduction to NO-related therapeutic agents. *Curr Top Med Chem* 2005; 5(7): 597–601
 28. Cohen RA, Weisbrod RM, Gericke M et al. Mechanism of nitric oxide-induced vasodilatation: refilling of intracellular stores by sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase and inhibition of store-operated Ca²⁺ influx. *Circ Res* 1999; Feb 5; 84(2): 210–219
 29. Tiboni GM1, Giampietro F, Lamónaca D. The soluble guanylate cyclase inhibitor methylene blue evokes preterm delivery and fetal growth restriction in a mouse model. *In Vivo* 2001; Jul-Aug; 15(4): 333–337
 30. Hunter CJ, Blood AB, White CR et al. Role of nitric oxide in hypoxic cerebral vasodilatation in the ovine fetus. *J Physiol* 2003; 549: 625–633
- Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**
The authors declare no conflict of interest.
- Сведения об авторах:**
Author information:
 Соколова Ирина Борисовна
 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, старший научный сотрудник. Тел.: 8(813) 70-71-553, e-mail: SokolovaIB@infran.ru.
 Sokolova Irina Borisovna, senior researcher I. V. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences. 199934, Makarova Emb., 6., Saint-Petersburg, Russia. Ph. 8(813) 70- 71-553. ORCID: 0000-0002-7483-1080
- Лобов Геннадий Иванович
 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, заведующий лабораторией. Тел.: +7 921 7430608, e-mail: LobovGI@infran.ru
 Lobov Gennadii Ivanovich, head of laboratory Pavlov Institute of Physiology RAS, 199934, Makarova Emb., 6., Saint-Petersburg, Russia. Ph. +7 921 7430608, e-mail: LobovGI@infran.ru ORCID 0000-0003-3088-4647
- Иванова Галина Тажимовна
 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, старший научный сотрудник. Тел.: 8 (812) 328-07-01, e-mail: tazhim@list.ru
 Ivanova Galina Tazhimovna, senior researcher I. V. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences. 199034, Makarova Emb., 6, Saint-Petersburg, Russia. Ph. 8 (812) 328-07-01, e-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Поступила в редакцию: 10.03.2019
 Принята в печать: 22.07.2019
 Article received: 10.03.2019
 Accepted for publication: 22.07.2019