

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-092.9

Влияние повышенного потребления NaCl на уровень обмена белков NAP-22 и MARCKS — мажорных субстратов протеинкиназы С — в почках крыс со спонтанной гипертензией

Н. З. Ключева¹, Е. Д. Руденко¹, А. С. Альдекеева^{1,2},
А. Ю. Плеханов³, Н. А. Корнева², Е. И. Петрова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт аналитического приборостроения» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова», Гатчина, Россия

Контактная информация:

Ключева Наталья Зиновьевна,
ФГБУН Институт физиологии
им. И. П. Павлова РАН,
наб. Макарова, д. 6, Санкт-Петербург,
Россия, 199034.
E-mail: natklueva@mail.ru

Статья поступила в редакцию
31.03.17 и принята к печати 23.06.17.

Резюме

Цель исследования — изучить изменения уровня экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) белков NAP-22 и содержание этого белка, а также белка MARCKS в цитозоле клеток тканей почек крыс со спонтанной гипертензией после действия длительной солевой нагрузки (одного из диетарных факторов патогенеза артериальной гипертензии). **Материалы и методы.** В работе использовали самцов крыс линий SHR и WKY, часть которых получала в качестве питьевой воды однопроцентный раствор NaCl в течение 10 дней. Уровень мРНК NAP-22 определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, а содержание белков NAP-22 и MARCKS — методом «дот» — иммуноблоттинга или электрофореза с последующим иммуноблоттингом. **Результаты.** В почках крыс со спонтанной гипертензией (линии SHR), контрольной группы, уровень экспрессии мРНК NAP-22 был выше, чем у крыс линии WKY соответствующей группы. Повышенное потребление NaCl существенно снижало уровень экспрессии мРНК NAP-22 у крыс обеих линий, причем у гипертензивных животных этот показатель все равно оставался выше, чем у нормотензивных крыс. Содержание белка NAP-22 в почках также снижалось при действии солевой нагрузки. Сходным образом изменялось и содержание в почечной ткани белка MARCKS. **Выводы.** В отличие от эффектов, вызываемых длительным дефицитом экзогенного кальция, в почках солевая нагрузка приводит к снижению как экспрессии мРНК, так и содержания белков — мажорных субстратов протеинкиназы С (NAP-22 и MARCKS). Это может свидетельствовать об изменении функционирования протеинкиназы С при повышенном потреблении NaCl в почках.

Ключевые слова: спонтанная гипертензия, почки, солевая нагрузка, белок NAP-22, белок MARCKS, крысы линий SHR, WKY

Для цитирования: Ключева Н. З., Руденко Е. Д., Альдекеева А. С., Плеханов А. Ю., Корнева Н. А., Петрова Е. И. Влияние повышенного потребления NaCl на уровень обмена белков NAP-22 и MARCKS — мажорных субстратов протеинкиназы-С — в почках крыс со спонтанной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):574–580. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-574-580

The impact of high salt consumption on the renal metabolism of NAP-22 and MARCKS, major protein kinase C substrates, in spontaneously hypertensive rats

N. Z. Klyueva¹, E. D. Rudenko¹, A. S. Aldekeeva^{1,2},
A. Y. Plekhanov³, N. A. Korneva², E. I. Petrova¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, St Petersburg, Russia

² Institute for Analytical Instrumentation,
St Petersburg, Russia

³ Petersburg Nuclear Physics Institute, Gatchina, Russia

Corresponding author:

Natalya Z. Klyueva,
Pavlov Institute of Physiology,
6 Makarova emb., Saint-Petersburg,
199034 Russia.
E-mail: natklyueva@mail.ru

Received 31 March 2017;
accepted 23 June 2017.

Abstract

Objective. To investigate changes in NAP-22 messenger RNA (mRNA) expression level and the level of NAP-22 protein, as well as the level of MARCKS protein in kidney cells cytosole in spontaneously hypertensive rats after long-term high salt consumption which is a dietary factor of arterial hypertension (HTN). **Design and methods.** We evaluated SHR and WKY male rats before and after 10-day consumption of 1 % NaCl instead of drinking water. NAP-22 mRNA level was estimated using real time polymerase chain reaction (PCR), and the content of NAP-22 and MARCKS proteins was evaluated by dot immunoblotting or electrophoresis with subsequent immunoblotting. **Results.** In spontaneously hypertensive rats, the renal level of NAP-22 mRNA expression was significantly increased as compared with WKY group. High NaCl consumption definitely diminished NAP-22 mRNA expression in the both rat lines, however, its level was still higher in hypertensive rats than in normotensive rats. The NAP-22 protein level decreased, too. Similar changes were observed in the level of MARCKS protein in renal tissue. **Conclusions.** Unlike the long-term exogenous calcium deficiency, the salt load leads to the decrease of both RNA expression and the content in major protein kinase C (PK C) substrate proteins (NAP-22 and MARCKS). This indicates a potential change in the functioning of renal PK C system with an increased consumption of NaCl.

Key words: spontaneous hypertension, kidney, salt charge, NAP-22, MARCKS, SHR and WKY rat lines

For citation: Klyueva NZ, Rudenko ED, Aldekeeva AS, Plekhanov AY, Korneva NA, Petrova EI. The impact of high salt consumption on the renal metabolism of NAP-22 and MARCKS, major protein kinase C substrates, in spontaneously hypertensive rats. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(6):574–580. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-574-580

Введение

Ранее мы показали, что избыточное потребление NaCl (далее солевая нагрузка) изменяет метаболизм белка — мажорного субстрата протеинкиназы C (ПКС) NAP-22 (neuronal axonal membrane protein) в гиппокампе и теменной коре у крыс со спонтанной гипертензией (крысы линии SHR). На фоне генетически детерминированных нарушений метаболизма кальция в клетке [1] солевая нагрузка у крыс SHR снижает уровень экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) этого

белка — как в структурах гиппокампа, так и в структурах теменной коры [2].

Солевая нагрузка в первую очередь воздействует на структуры почек, поэтому при артериальной гипертензии (АГ) именно почки являются основной мишенью действия этого фактора, и особый интерес представляют молекулярные процессы, происходящие в клетках почечной ткани.

Большая часть таких исследований проведена на крысах линии DALH (salt-sensitive и salt-resistant), у которых при повышенном поступлении

NaCl в организм наблюдается ретенция Na^+ , связанная с дефектами его выведения при повышении его концентрации в межклеточной жидкости. Согласно теории Гайтона, одновременно с этим наблюдается задержка воды, приводящая к увеличению объема жидкости в организме и, как следствие, увеличению объема циркулирующей крови.

Во-первых, при этом наблюдается нарушение транспорта NaCl в отдельных сегментах нефронов, а именно усиление транспорта хлорида в толстом восходящем участке петли Генле [3]. Во-вторых, при солевой нагрузке патологически возрастает уровень экспрессии мРНК некоторых субъединиц Na каналов в эпителии почек у соль-чувствительных крыс линии Dahl [4], что обеспечивает повышенную реабсорбцию Na, несмотря на снижение уровня альдостерона, как в плазме, так и непосредственно в почках [5].

Можно полагать, что столь глубокие нарушения клеточного метаболизма могут затрагивать и функционирование кальцийзависимых каскадов передачи внутриклеточного сигнала в почках. Это подтверждается тем, что развитие АГ при солевой нагрузке частично предотвращается кальциевыми блокаторами [6]. Мы предположили, что у крыс линии SHR, имеющих генетически детерминированные нарушения обмена Ca^{2+} в клетке, при повышенной солевой нагрузке в почках могут наблюдаться изменения метаболизма белков — мажорных субстратов ПКК, которые мы не наблюдали ранее в структурах центральной нервной системы. Поэтому мы исследовали метаболизм белков NAP-22, а также MARCKS (Myristoylated alanine-rich C-kinase substrate) — основных субстратов ПКК — в почках крыс линии SHR и линии WKY (в качестве нормотензивного контроля) под действием солевой нагрузки.

Методики

Для эксперимента использовалось 20 взрослых самцов крыс линии SHR и 20 взрослых самцов крыс линии WKY массой $280,7 \pm 9,5$ г в возрасте 90 дней. Крысы каждой линии были поделены на 2 группы, по 10 животных каждая. Животные контрольной группы в каждой линии получали в качестве питьевой воды обычную воду. Животные опытной группы в каждой линии получали в качестве питьевой воды однопроцентный раствор NaCl в течение 10 дней, что моделировало солевую нагрузку. Все животные содержались в клетках со свободным доступом к корму и воде в условиях 12-часового светового дня. Содержание кальция, магния и поваренной соли в корме соответствовало рекомендованной суточной норме. Для оценки эффектов

солевой нагрузки сравнивались биологические материалы, полученные в контрольных и опытных группах каждой линии.

Артериальное давление (АД) регистрировалось манжеточным методом перед началом эксперимента и по его окончании. Животному в индивидуальной камере на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром ENEMA (Швеция). Уровень АД соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Рассчитывалось среднее значение системного АД по результатам трех последних измерений.

По окончании эксперимента животные всех четырех групп были декапитированы под легким эфирным наркозом с последующим забором ткани почек. Все исследования были проведены в соответствии с Международными стандартами по работе с лабораторными животными, и с разрешения комиссии по биоэтике ФГБУН «Институт физиологии имени И. П. Павлова» РАН.

Уровень экспрессии мРНК NAP-22 определяли в пробах почечной ткани крыс обеих групп каждой линии, отпрепарированные на льду фрагменты которой использовались для выделения тотальной мРНК (с помощью набора Quick-RNA™ MiniPrep Kit (Zymo Research). Обратная транскрипция осуществлялась с помощью комплекта реагентов «OT-1» (ЗАО «Синтол»). Все операции по термостатированию и проведению полимеразноцепной реакции (ПЦР) в реальном времени проводились в амплификаторе АНК-32 (Институт аналитического приборостроения РАН). Использовались стандартные последовательности праймеров к NAP-22 и флуоресцентные зонды (ЗАО «Синтол»). В качестве контроля рассматривали экспрессию мРНК.

Для определения содержания белков NAP-22 и MARCKS белки из образцов почечной ткани (около 30 мг) экстрагировали раствором, содержащим однопроцентный тритон X-100 (1 мл). Для определения MARCKS методом «дот»-иммуоблоттинга полученные экстракты непосредственно наносили на нитроцеллюлозную мембрану в точку по 1 мкл, после чего содержание MARCKS выявляли при помощи иммунохимической процедуры, как описано ниже.

Для выявления NAP-22 методом электрофореза с последующим иммуоблоттингом тритоновые экстракты, полученные, как описано выше, фракционировали трихлоруксусной кислотой 1–10 %, осадки промывали спиртом, затем ацетоном. Полученные препараты, обогащенные NAP-22, наносили на старт гель-электрофореза с додецилсульфатом натрия. По завершении электрофореза белки из геля

электрофоретически переносили на поливинилидендифторидную мембрану.

Для осуществления иммунохимической процедуры избыточную сорбционную емкость нитроцеллюлозной или поливинилидендифторидной мембраны с сорбированными белками исчерпывали вымачиванием в молоке (в течение 1 часа), после чего мембрану выдерживали в растворе поликлональных кроличьих антител, полученных нами против электрофоретически чистых NAP-22 или MARCKS крысы (1:500, 10 часов, +5 °C), промывали физиологическим трис-буферным раствором (3 × 10 минут), далее выдерживали в растворе козьих антител против иммуноглобулина G кролика, меченных пероксидазой хрена (Sigma, 1:500; 1 час, 37 °C), и снова промывали физиологическим трис-буферным раствором (3 × 10 минут). Пероксидазную активность на мембране выявляли способом усиленной хемилюминесценции.

Сравнительная оценка содержания белка осуществлялась посредством анализа данных иммуноблоттинга, оцифрованных с помощью программы ScanDens, свободно распространяемого программного обеспечения.

Статистическая обработка

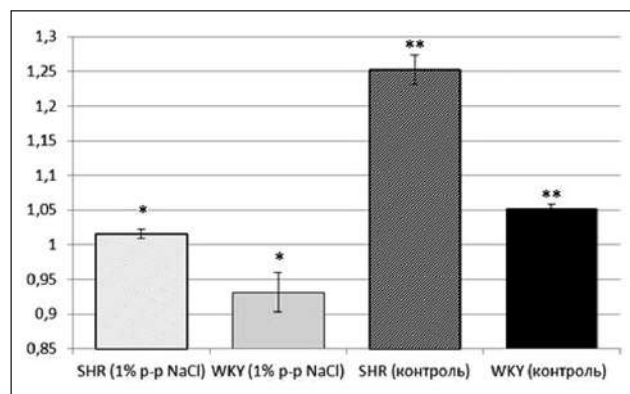
Разницу в экспрессии мРНК NAP-22 и в содержании белков NAP-22 и MARCKS оценивали по методу Вилкоксона–Манна–Уитни с использованием стандартного программного обеспечения. Значимыми считали различия, вероятность которых превосходила 95 % (в минимальном случае $n = 7$, $U = 0$). Для усреднения параметрических признаков использованы средние величины и средние отклонения.

Результаты

Как было показано нами в предыдущих исследованиях [2], крысы линии SHR отличались повышенным уровнем системного АД (188 ± 3 и 188 ± 8 мм рт. ст. до эксперимента и после его окончания соответственно), в то время как у крыс WKY исходные данные составляли 127 ± 6 мм рт. ст., а после эксперимента — 156 ± 8 мм рт. ст., то есть диета с повышенным содержанием NaCl вызывала умеренную гипертензию у нормотензивных крыс ($p = 0,05$). В контрольных группах животные не получали солевой нагрузки, и уровень их АД существенно не менялся.

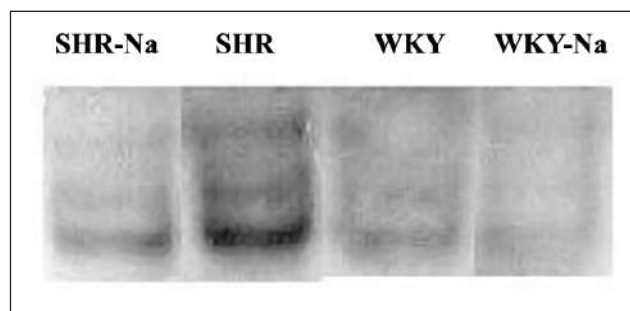
Полученные экспериментальные данные представлены на рисунках 1 и 2. Уровень экспрессии мРНК NAP-22 в клетках почечной ткани контрольной и экспериментальной групп животных каждой линии представлен на рисунке 1. У крыс обеих линий повышенное потребление NaCl (в экспери-

Рисунок 1. Уровень экспрессии мРНК NAP-22 (в относительных единицах) в клетках ткани почек крыс линии SHR и WKY в контрольной и опытной группах животных



Примечание: ** и * обозначены статистически значимые различия между опытом и контролем ($p < 0,05$) в контрольной и опытной группах соответственно. Данные представлены в виде средних и ошибок среднего ($M \pm m$).

Рисунок 2. Содержание NAP-22 в клетках ткани почек крыс линий WKY и SHR

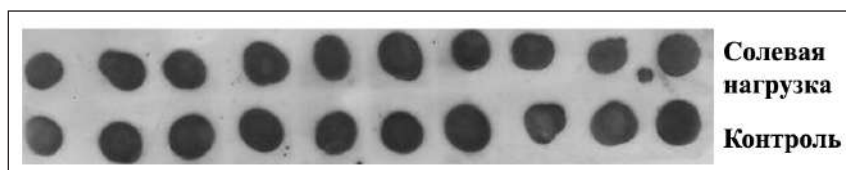


Примечание: представлены данные электрофореза с последующим иммуноблоттингом.

ментальных группах) значительно снижает уровень экспрессии.

На рисунке 2 представлены данные, иллюстрирующие уровень содержания белка NAP-22 в пробе ткани почек у крыс линий SHR и WKY в контрольной группе и в группе с повышенным потреблением NaCl, полученные методом электрофореза (типичная для наших исследований иммунореплика электрофоретического геля после разделения почечных экстрактов, полученная с помощью антител против NAP-22). По данным денситометрии, за 100 процентов был принят показатель, соответствующий содержанию NAP-22 в почках крыс линии SHR в контрольной группе. В опытной группе при повышенном потреблении NaCl этот показатель снижался до 60%. У крыс контрольной группы линии WKY содержание NAP-22 было ниже (60%), чем у крыс SHR контрольной группы, а повышенное потребление NaCl снижало его до 30% от максимального.

Рисунок 3. «Дот»-блоттинг белковых экстрактов из почек крыс линии SHR с антителами против MARCKS



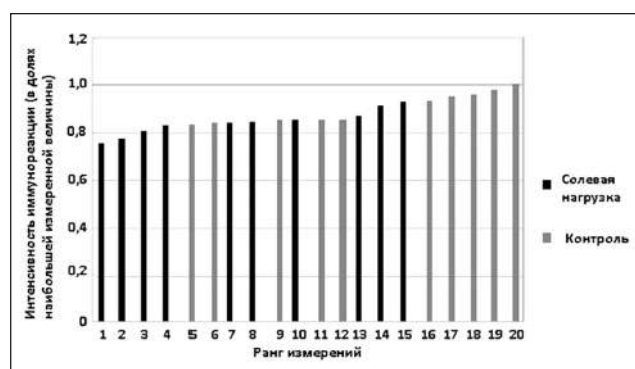
Примечание: пробы верхнего ряда получены из почек крыс, подвергнутых солевой нагрузке; пробы нижнего ряда представляют контрольную группу (без солевой нагрузки).

Так как считается, что при воспалительных процессах и апоптозе в клетках изменяется обмен еще одного белка — мажорного субстрата ПКС (MARCKS), мы провели предварительные исследования содержания этого белка в клетках ткани почек в условиях солевой нагрузки. На рисунке 3 представлены соответствующие данные по «дот»-иммуноблоттингу белковых экстрактов почек крыс с антителами против белка MARCKS.

Из рисунка 3 видно, что интенсивность реакции в «дотах» верхнего ряда, как правило, несколько слабее, чем в нижнем ряду (например, при попарном сравнении). При оцифровке эта разница становится более очевидной. Поэтому на рисунке 4 мы приводим диаграмму численных значений интенсивностей соответствующей иммунореакции, сгруппированных по методу Вилкоксона–Манна–Уитни в соответствии с возрастанием интенсивности.

Из диаграммы видно, что представленные на ней данные измерений распадаются на две группы. При этом у животных, находившихся в условиях солевой нагрузки (темные столбцы), содержание белка MARCKS оказалось существенно ниже ($n = 20$, $U = 22$, $p < 0,05$), чем в контрольной группе. Проверка значимости обнаруженных различий

Рисунок 4. Диаграмма численных значений интенсивностей иммунореакции, сгруппированных по Вилкоксоу–Манну–Уитни



Примечание: темные столбцы соответствуют группе, подвергнутой солевой нагрузке; светлые столбцы соответствуют контрольной группе (без солевой нагрузки). Ось абсцисс: ранг наблюдения. Ось ординат: интенсивность иммунореакции (в долях наибольшей измеренной величины).

осуществлялась в соответствии с U-критерием Манна–Уитни.

Обсуждение

У крыс контрольной группы (линии WKY) солевая нагрузка вызывала значимый подъем АД, в то время как у крыс со спонтанной гипертензией (линии SHR) такой подъем отсутствовал. Реакция АД на солевую нагрузку у соль-чувствительных крыс линии DALH отличается от наблюдаемого нами ответа у крыс линии SHR. По-видимому, у последних механизмы повышения давления, вносящие основной вклад в реакцию крыс DALH, такие как повышенный уровень симпатической нервной активности, изменение активности функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, изменение функционирования систем Na^+/K^+ -АТФаз в почках [6], у крыс линии SHR уже максимально задействованы и без воздействия солевой нагрузки [1, 7–9].

При отсутствии изменений системного давления особый интерес в отношении диагностики приобретают изменения, происходящие на клеточном и молекулярном уровне. И в первую очередь изменения обмена белков — мажорных субстратов ПКС. Как и в нейронах некоторых отделов головного мозга, исходно в клетках почечной ткани у крыс со спонтанной гипертензией уровень экспрессии мРНК NAP-22 без предъявления солевой нагрузки был выше, чем у крыс линии WKY, что может объясняться соответствующим различием в уровне активации ПКС и содержании внутриклеточного кальция. Солевая нагрузка вызывала существенное снижение этого показателя у крыс обеих линий.

У соль-чувствительных крыс линии DALH, возможно, как и у крыс линии SHR, имеется дефект регуляции активности Na^+/K^+ -АТФазы в толстом восходящем колоне петли Генле из-за повреждения почечных D1-подобных рецепторов, что приводит к невозможности снижения активности этих АТФаз при действии солевой нагрузки [9, 10]. Поскольку в этих условиях наблюдается повышенный пассивный вход ионов Na^+ в клетки почечного эпителия

и высокая активность Na^+/K^+ -транспортеров (АТ-Фаз), можно предположить, что такие изменения обмена Na^+ в клетках почечного эпителия влияют и на Ca^{2+} -зависимые каскады передачи внутриклеточного сигнала.

Это может свидетельствовать о заметном снижении активности ПКС у крыс линии SHR по сравнению с нормотензивным контролем, так как в отсутствие солевой нагрузки у крыс линии SHR она была выше, чем у крыс линии WKY [2]. Это подтверждается воздействием солевой нагрузки в почках не только на NAP-22, но и на MARCKS. И в том, и в другом случае у крыс линии SHR наблюдалось значительное снижение как содержания соответствующего белка в цитозоле, так и уменьшение экспрессии мРНК (рис. 2, 3, 4). Такие изменения активности ПКС подтверждаются результатами других авторов. Так, известно, что солевая нагрузка снижает уровень содержания в цитозоле растворимой внутриклеточной гуанилат-циклазы (также важнейший объект воздействия ПКС) [11, 12]. Таким образом, у крыс со спонтанной гипертензией при сочетании перегрузки клеток почек натрием в условиях солевой нагрузки и измененного функционирования Ca^{2+} -зависимых каскадов передачи внутриклеточного сигнала наблюдаются дополнительные изменения на клеточном и молекулярном уровне, отягощающие протекание кальцийзависимой АГ.

Как и в случае долговременного дефицита экзогенного кальция при действии солевой нагрузки, у крыс линии SHR отсутствовало значимое повышение уровня АД. Этим они отличаются от солечувствительных крыс линии DALH, что означает невозможность дальнейшего повышения АД из-за максимального вовлечения в этот процесс всех рассмотренных нами механизмов в условиях генетически детерминированных нарушений обмена кальция в клетке. Даже такие умеренные воздействия солевой нагрузки на крыс линии SHR, которые применялись в нашем исследовании, несмотря на отсутствие реакции со стороны АД, вызывали неблагоприятные изменения внутриклеточных механизмов, в частности в кальцийзависимых каскадах передачи внутриклеточного сигнала. Это позволяет предположить, что при генетически детерминированных нарушениях обмена кальция в клетке дальнейший рост уровня солевой нагрузки может вызывать еще более тяжелые последствия, в первую очередь для функционирования клеток ткани почек. Это обстоятельство необходимо учитывать при рассмотрении патогенеза кальцийзависимых форм АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Чурина С. К., Клюева Н. З., Антонова О. С., Руденко Е. Д., Петрова Е. И., Макаров В. Л. и др. Генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертензии при дефиците экзогенного кальция (паратиреоидный гипертензивный фактор). Артериальная гипертензия. 2014;20(5):342–348. [Tchurina SK, Klueva NZ, Antonova OS, Rudenko ED, Petrova EI, Makarov VL et al. Genetically determined mechanisms of arterial hypertension related to dietary calcium deficiency (parathyroid hypertensive factor). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(5):342–348. In Russian].
2. Клюева Н. З., Руденко Е. Д., Альдекеева А. С., Плеханов А. Ю., Чернышев Ю. И., Антонова О. С. Влияние солевой нагрузки на уровень обмена белка NAP-22 — мажорного субстрата протеинкиназы-С — в гиппокампе и теменной коре крыс со спонтанной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):325–331 [Klyueva NZ, Rudenko ED, Aldekееva AS, Plekhanov AY, Chernyshev YI, Antonova OS. Salt charge influence on the metabolism of NAP-22, a major protein kinase-C substrate, in hippocampus and parietal cortex of spontaneously hypertensive rats. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(4):325–331. In Russian].
3. Kirchner KA. Greater loop chloride uptake contributes to blunted pressure natriuresis in Dahl salt sensitive rats. J Am Soc Nephrol. 1990;1(2):180–186.
4. Aoi W, Niisato N, Sawabe Y, Miyazaki H, Tokuda S, Nishio K et al. Abnormal expression of ENaC and SGK1 mRNA induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. Cell Biology Intern. 2007;31(10):1288–1291.
5. Kakizoe Y, Kitamura K, Ko T, Wakida N, Maekawa A, Miyoshi T et al. Aberrant ENaC activation in Dahl salt-sensitive rats. J Hypertens. 2009;27(8):1679–1689.
6. Zicha J, Dobesova Z, Vokurkova M, Rauchova H, Hojna S, Kadlecova J et al. Age-dependent salt hypertension in Dahl rats: fifty years of research. Physiol Res. 2012;61(Suppl. 1):35–87.
7. Beach RE, Dubose TD. Adrenergic regulation of (Na^+ , K^+)-ATPase activity in proximal tubules of spontaneously hypertensive rats. Kidney Int. 1990;38(3):402–408.
8. Baumann M, Megens R, Bartholome R, Dolff S, Van Zandvoort MA, Smits JF et al. Prehypertensive renin-angiotensin-aldosterone system blockade in spontaneously hypertensive rats ameliorates the loss of long-term vascular function. Hypertens Res. 2007;30(9):853–861.
9. Jaitovich A, Bertorello AM. Salt, Na^+ , K^+ -ATPase and hypertension. Life Sci. 2010;86(3):73–78.
10. Zeng C, Sanada H, Watanabe H, Eisner GM, Felder RA, Jose PA. Functional genomics of the dopaminergic system in hypertension. Physiol Genom. 2004;19(3):233–246.
11. Potter LR, Hunter T. Guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors: structure and regulation. J Biol Chem. 2001;276(9):6057–6060.
12. Kagota S, Tamashiro A, Yamaguchi Y, Sugiura R, Kuno T, Nakamura K et al. Downregulation of vascular soluble guanylate cyclase induced by high salt intake in spontaneously hypertensive rats. Br J Pharmacol. 2001;134(4):737–744.

Информация об авторах

Клюева Наталия Зиновьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующая группой экспериментальной кардиологии ФБГУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН;

Руденко Егор Дмитриевич — младший научный сотрудник группы экспериментальной кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН;

Альдекеева Анна Сергеевна — младший научный сотрудник группы экспериментальной кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, инженер лаборатории методов и приборов иммунного и генетического анализа ФГБУН «Институт аналитического приборостроения» РАН;

Плеханов Антон Юрьевич — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биополимеров ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова»;

Корнева Наталья Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории методов и приборов иммунного и генетического анализа ФГБУН «Институт аналитического приборостроения» РАН;

Петрова Елена Ивановна — заведующая отделом экспериментального животноводства ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН.

Author information

Natalya Z. Klyueva, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Experimental Cardiology Group, Pavlov Institute of Physiology;

Egor D. Rudenko, Junior Researcher, Experimental Cardiology Group, Pavlov Institute of Physiology;

Anna S. Aldekeeva, Junior Researcher, Experimental Cardiology Group, Pavlov Institute of Physiology, Engineer, Laboratory of Methods and Instruments for Genetic and Immunoassay Analysis, Institute for Analytical Instrumentation;

Anton Y. Plekhanov, PhD, Researcher, Laboratory of Biopolymers, Petersburg Nuclear Physics Institute;

Natalya A. Korneva, Junior Researcher, Laboratory of Methods and Instruments for Genetic and Immunoassay Analysis, Institute for Analytical Instrumentation;

Elena I. Petrova, Head, Experimental Animals Breeding Unit, Pavlov Institute of Physiology.