

## Влияние сероводорода на электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток мочеточника морской свинки

Ковалёв И.В.<sup>1</sup>, Баскаков М.Б.<sup>1,2</sup>, Гусакова С.В.<sup>1</sup>, Вторушина Т.А.<sup>1</sup>,  
Желудева А.С.<sup>1</sup>, Смаглий Л.В.<sup>1</sup>, Рожкова О.С.<sup>1</sup>, Носов Д.С.<sup>1</sup>, Медведев М.А.<sup>1</sup>,  
Орлов С.Н.<sup>3</sup>

## The effect of hydrogen sulfide on electrical and contractile activity of smooth muscle cells in guinea pig ureter

Kovalyov I.V., Baskakov M.B., Gusakova S.V., Vtorushina T.A., Zheludeva A.S.,  
Smagliy L.V., Rozhkova O.S., Nosov D.S., Medvedev M.A., Orlov S.N.

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия

<sup>3</sup> Лаборатория Научно-исследовательского центра университета, г. Монреаль, Канада

© Ковалёв И.В., Баскаков М.Б., Гусакова С.В. и др.

Методом двойного сахарозного моста изучали влияние донора сероводорода NaHS на электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток мочеточника морской свинки на фоне действия биологически активных веществ гистамина и фенилэфрина, активатора аденилатциклазы форсколина, блокаторов  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмена,  $\text{Na}^+,\text{K}^+,\text{2Cl}^-$ -котранспорта и калиевой проводимости мембраны. Показано, что активирующее влияние NaHS в значительной степени определяется вмешательством  $\text{Na}^+$ -опосредуемых ионных транспортеров в цАМФ-зависимое угнетение калиевой проводимости мембраны гладкомышечных клеток.

**Ключевые слова:** гладкомышечные клетки, сероводород, биологически активные вещества, калиевая проводимость мембраны.

The effect of donor hydrogen sulfide NaHS for electrical and contractile activity of smooth muscle cells in guinea pig ureter is present in biologically active compounds histamine and phenylephrine, an activator of adenylate cyclase forskolin, blockers of  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -exchanger,  $\text{Na}^+,\text{K}^+,\text{2Cl}^-$ -cotransporter and potassium conductance of the membrane were studied by the method of the double sucrose gap junction. It is shown that the activating effect of NaHS largely determined by the interference of  $\text{Na}^+$ -mediated ion transporters in the cAMP-dependent inhibition of the potassium conductance of the membrane of smooth muscle cells.

**Key words:** smooth muscle cells, hydrogen sulfide, biologically active substances, potassium conductance of the membrane.

УДК 591.462.1.861:591.181].044:546.221.1:599.324.7

### Введение

Ключевые механизмы внутриклеточной трансдукции сигналов, в том числе обусловленные газовыми посредниками, скорость проникновения которых через мембрану не может оставить их без особого внимания, находятся и будут постоянно находиться в центре постоянного научно-исследовательского интереса [1—3]. Ретроградно, но все больше уделяется внимания такому соединению, как сероводород ( $\text{H}_2\text{S}$ ) [3, 4, 8, 10, 13, 16]. Если раньше он рассматривался только с позиции своего токсического воздействия [11, 12, 18], то

сейчас активно изучается и как регулятор различных физиологических параметров [17, 19—21]. Например, найдена зависимость между уровнем его содержания в плазме крови и развитием различных заболеваний, таких как болезнь Дауна, септический шок, спонтанная гипертензия, болезнь Альцгеймера [14, 17], что позволяет считать этот газ важным звеном их патогенеза.

Если в сердечно-сосудистой системе  $\text{H}_2\text{S}$  ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), модулируя MAPK-киназный сигнальный путь, и эффективно расслабляет гладкие мышцы кишечника, интактные и деэндоотелизированные сосудистые сегменты за

счет активации АТФ-чувствительных,  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых и (или) потенциалзависимых аминопиридинчувствительных калиевых каналов [15, 20], то далеко не ясен механизм его влияния на другие ГМК. Например, по данным S. Kubo, сероводород может вызывать и сокращение сегментов аорты крысы через изменение внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) или активацию  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменника и ацидификацию цитоплазмы [15].

Соответственно, изучение механизмов влияния  $\text{H}_2\text{S}$  на функциональную активность клеток, в том числе и гладкомышечных, может иметь значение не только с позиции дополнительных фундаментальных знаний о принципах оперирования внутриклеточных сигнальных систем, но и с позиции терапевтической и профилактической значимости. Отсутствие однозначных данных о механизмах такого регуляторного воздействия позволяет относить исследования в этой области к числу наиболее перспективных.

Цель исследования — изучить влияние сероводорода на механизмы сопряжения возбуждения-сокращения гладкомышечных клеток мочеточника морской свинки.

## Материал и методы

Объектом исследования служили изолированные гладкомышечные сегменты мочеточника морской свинки длиной 10—12 мм. Каждое измерение электрических и сократительных свойств ГМК проводилось на одном сегменте троекратно в течение 10—15 с. Для изучения влияния каждого реагента на измеряемые показатели использовалось от 7 до 10 сегментов.

Для одновременной регистрации вызванных электрическим стимулом потенциалов действия (ПД) и сокращений гладкомышечных клеток использовалась методика двойного сахарозного моста [1]. Регистрацию ПД проводили с помощью неполяризуемых электродов, сократительной активности — с использованием механоэлектрического преобразователя FT10G. Изометрический датчик силы FT10G присоединялся к 14-битному АЦП L791 («Л-КАРД», Россия), и далее сигнал отображался, записывался и обрабатывался на компьютере с использованием соответствующего программного обеспечения (L-Graph-II, «Л-КАРД», Россия).

Физиологический раствор Кребса содержал (ммоль): 120,4 NaCl, 5,9 KCl, 2,5  $\text{CaCl}_2$ , 1,2  $\text{MgCl}_2$ , 5,5

глюкозы, 15  $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$  (tris(oxymethyl)-aminometan) (316,4 мосМ), pH раствора 7,35—7,40, температура ( $37 \pm 0,1$ ) °С.

Используемые реактивы: тетраэтиламония хлорид (Serva, Швеция), гидросульфид натрия, фенилэфрин, гистамин, форсколин, 4-аминопиридин, глибенкламид, холинхлорид, этилизопропиламинорид, буметанид (все Sigma, США).

Фактические данные представлены в виде среднего значения  $X$  и ошибки среднего  $m$ . В качестве контрольных (100%) принимали значения амплитуд: анэлектротонического потенциала (АЭП), ПД (пиковых компонент и длительность плато) и сокращения в растворе Кребса либо тестирующих веществ в ответ на электрический стимул. Для проверки однородности парных или зависимых выборок был использован  $T$ -критерий Вилкоксона.

## Результаты и обсуждение

Донор сероводорода NaHS в концентрации 10, 100 и 1 000 мкмоль активировал амплитуду сокращения и длительность потенциала действия ГМК мочеточника к 10-й мин воздействия (рис. 1). С увеличением концентрации донора время наступления активирующего влияния снижалось, а амплитуда эффекта нарастала. Максимум активирующего влияния на сокращение регистрировался при действии сероводорода в концентрации 1 000 мкмоль ( $(194,7 \pm 20,4)\%$ ;  $n = 10$ ,  $p < 0,05$ ), однако при этой концентрации к 15—20-й мин действия происходило снижение активирующего влияния на амплитуду сокращения, на фоне снижения амплитуды и исчезновения осцилляций ПД. Длительность потенциала действия продолжала увеличиваться, достигая к 15-й мин ( $140,5 \pm 11,6\%$ ) ( $n = 10$ ,  $p < 0,05$ ) от контрольных значений.

Такая картина ответной реакции на действие сероводорода может быть связана с изменением ионной проводимости мембраны ГМК мочеточника и (или) с вовлечением одного или нескольких звеньев внутриклеточных регуляторных систем.

Существует предположение, что одним из механизмов реализации активирующего эффекта  $\text{H}_2\text{S}$  является угнетение калиевой проводимости мембраны ГМК [20]. Для проверки этой гипотезы использовались блокаторы калиевых каналов: тетраэтиламоний (ТЭА), глибенкламид и 4-аминопиридин. Оказалось, что добавление всех блокаторов приводило к увели-

чению сокращения и длительности потенциала действия (рис. 2).

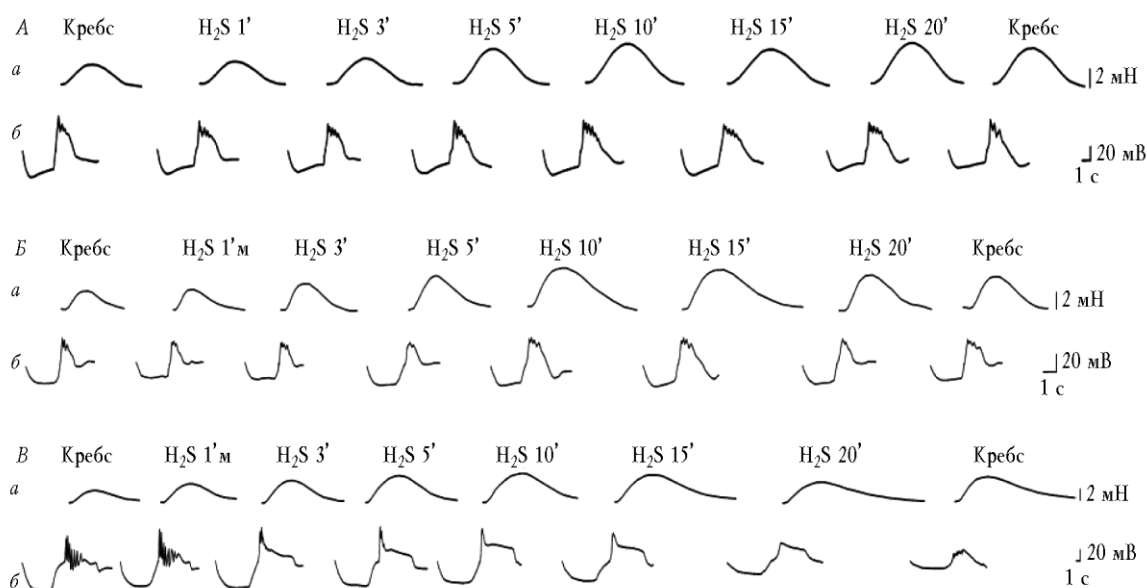


Рис. 1. Влияние сероводорода на электрическую и сократительную активность ГМК мочеточника морской свинки: А — NaHS 10 мкмоль; Б — NaHS 100 мкмоль; В — NaHS 1 000 мкмоль; здесь и на рис. 2—5: а — сократительная; б — электрическая активность; справа — калибровочный сигнал и отметка времени

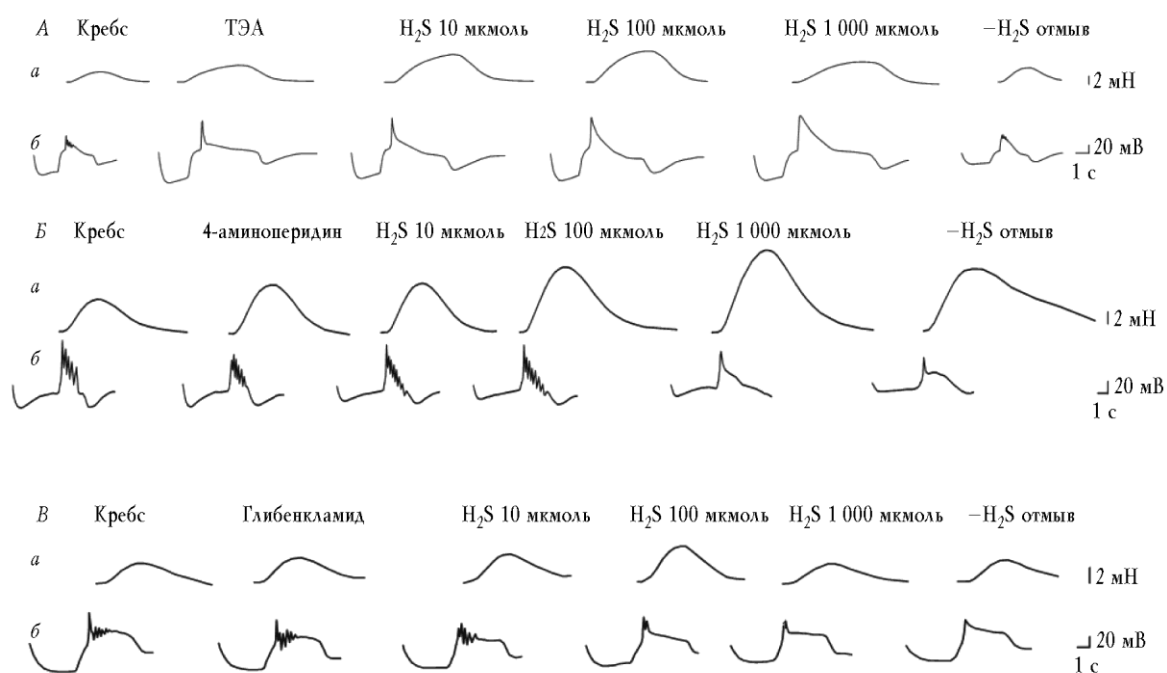


Рис. 2. Влияние сероводорода на электрическую и сократительную активность ГМК мочеточника морской свинки на фоне блокаторов калиевой проводимости мембраны: А — действие NaHS на фоне ТЭА; Б — действие NaHS в присутствии 4-аминоперирина; В — действие NaHS на фоне глибенкламида

На фоне 5 ммоль ТЭА добавление NaHS в концентрациях 10 и 100 мкмоль приводило к сохранению активирующего влияния на сокращения ГМК ((135,6 ± 6,2) и (158,9 ± 23,9)%; n = 7, p < 0,05 соответ-

ственно), но оно достоверно не отличалось от эффектов в отсутствие ТЭА ( $143,0 \pm 10,2$ ) и ( $169,0 \pm 15,8$ );  $n = 7, p < 0,05$ ). Достоверного изменения параметров ПД на фоне ТЭА при воздействии всех концентраций сероводорода не отмечалось.

Активирующее действие сероводорода на ГМК в присутствии блокатора потенциалзависимой калиевой проводимости мембраны 4-аминопиридина в концентрации 10 мкмоль ослаблялось: увеличение амплитуды сокращения к 10-й мин составило ( $110,0 \pm 5,7$ )% ( $n = 8, p < 0,05$ ), тогда как в его отсутствие: ( $153,7 \pm 20,7$ )% ( $n = 6, p < 0,05$ ). В концентрациях 100 и 1 000 мкмоль NaHS продолжал оказывать активирующее влияние на амплитуду сокращения ГМК мочеточника: ( $179,7 \pm 31,3$ ) и ( $222,4 \pm 55,4$ )% ( $n = 8, p < 0,05$ ) соответственно.

При использовании блокатора АТФ-зависимой калиевой проводимости мембраны глибенкламида (100 мкмоль) добавление сероводорода (NaHS, 10 мкмоль) не приводило к статистически значимым изменениям электрической и сократительной активности ГМК. Повышение концентрации NaHS до 100 мкмоль приводило к увеличению амплитуды сокращения до ( $138,2 \pm 17,6$ )% ( $n = 9, p < 0,05$ ), что не отличалось от контрольных значений, а в концентрации NaHS 1 000 мкмоль вызывал противоположный эффект: амплитуда сокращения ГМК снижалась до ( $82,3 \pm 14,6$ )% ( $n = 9, p < 0,05$ ).

Таким образом, предобработка блокаторами калиевой проводимости мембраны предотвращала активирующее влияние только низких концентраций NaHS

(10 мкмоль). При более высоких концентрациях (100 и 1 000 мкмоль) активирующее влияние сероводорода на предобработанные ТЭА и 4-аминопиридином ГМК мочеточника хоть и сохранялось, но достоверно снижалось и даже изменялось на противоположный на фоне действия глибенкламида.

Для изучения кальциевой компоненты ПД ГМК мочеточника в качестве мишени для сероводорода использовался раствор с эквимольным замещением натрия хлорида на холин хлорид (рис. 3,А). Его воздействие привело к изменению формы ПД и увеличению амплитуды сокращения до ( $195,2 \pm 19,7$ )% ( $n = 10, p < 0,05$ ). Добавление NaHS (10 и 100 мкмоль) привело к дополнительному приросту амплитуды сокращения на ( $174,8 \pm 17,5$ ) и ( $227,9 \pm 0,6$ )% ( $n = 10, p < 0,05$ ) соответственно. Наоборот, при 1 000 мкмоль NaHS наблюдалось статистически значимое снижение активности до ( $168,0 \pm 11,5$ )% ( $n = 10, p < 0,05$ ).

Добавление в безнатриевый раствор 5 ммоль ТЭА вызвало еще большую активацию сократительной активности ГМК ( $288,2 \pm 36,4$ )% ( $n = 9, p < 0,05$ ) (рис. 3,Б).

Донор сероводорода в концентрации 10 мкмоль в этих условиях сохранял свое активирующее влияние ( $141,0 \pm 18,8$ )% ( $n = 9, p < 0,05$ ). При более высоких концентрациях эффект сменялся на противоположный: происходило угнетение сократительной и электрической активности ГМК. При добавлении 100 и 1 000 мкмоль NaHS амплитуда сокращения снижалась до ( $53,7 \pm 6,4$ ) и ( $31,2 \pm 6,4$ )% ( $n = 9, p < 0,05$ ) соответственно.

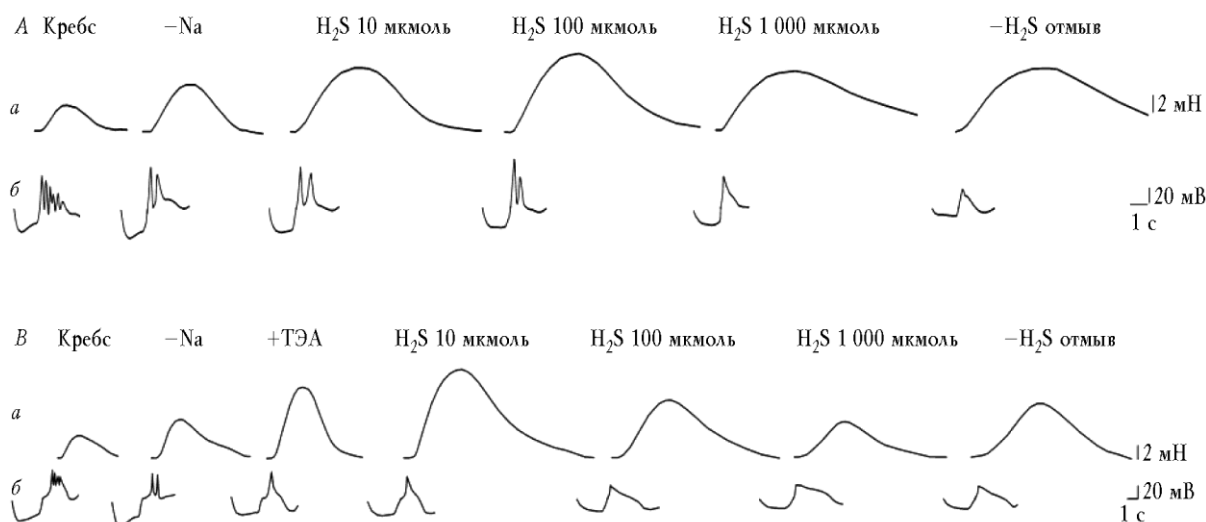


Рис. 3. Влияние сероводорода на электрическую и сократительную активность ГМК мочеточника морской свинки в модифицированных по ионам Na растворах: А — действие NaHS в безнатриевоm растворе; Б — то же, но на фоне ТЭА

Полученные данные свидетельствуют о том, что активирующие эффекты сероводорода в малых концентрациях (10 мкмоль) реализуются через изменение кальциевой проводимости мембраны ГМК мочеточника.

Дополнительное повышение концентрации внутриклеточного кальция можно производить с помощью биологически активных веществ (БАВ), в частности  $\alpha_1$ -адреномиметика фенилэфрина и активатора  $H_1$ -гистаминэргических рецепторов — гистамина. Известно, что их воздействие наряду с дополнительной активацией С-киназной ветви кальциевой сигнальной системы приводит к рецепторуправляемому входу ионов  $Ca^{2+}$  [2].

Добавление фенилэфрина приводило к увеличению амплитуды сокращения и длительности плато потенциала действия до  $(150,3 \pm 6,5)$  и  $(110,7 \pm 9,6)\%$  ( $n = 9$ ,  $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 4,А). На фоне действия фенилэфрина NaHS на всем диапазоне концентраций сохранял активирующее влияние на амплитуду сокращения ГМК, однако этот эффект был ниже, чем в отсутствие  $\alpha_1$ -адреномиметика. Амплитуда сокращения при действии 10 мкмоль NaHS увеличивалась до  $(122,1 \pm 5,1)\%$  ( $n = 10$ ,  $p < 0,05$ ), 100 мкмоль — до  $(152,5 \pm 9,3)\%$  ( $n = 10$ ,  $p < 0,05$ ), 1 000 мкмоль —  $(164,5 \pm 14,1)\%$  ( $n = 10$ ,  $p < 0,05$ ) от контрольных значений действия фенилэфрина.

Добавление гистамина в раствор Кребса также вело к увеличению длительности плато ПД и амплитуды

сокращений ГМК до  $(113 \pm 5,9)$  и  $(164,1 \pm 14,6)\%$  ( $n = 10$ ,  $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 4,Б). Амплитуда сокращения к 10-й мин воздействия 10 мкмоль NaHS снижалась и составила  $92,8 \pm 3,7\%$  ( $n = 10$ ,  $p < 0,05$ ). Увеличение концентрации донора сероводорода не приводило к статистически значимым изменениям амплитуды сокращения ГМК.

Таким образом, предобработка БАВ изменяла активирующие эффекты сероводорода. Если при действии фенилэфрина они достоверно снижались, то в присутствии гистамина практически отсутствовали.

Для изучения роли цАМФ-зависимой сигнальной системы в эффектах сероводорода использовали активатор аденилатциклазы форсколин. Его добавление в концентрации 1 мкмоль (рис. 4,В) приводило к ожидаемому угнетению сократительной активности до  $(72,2 \pm 9,9)\%$  ( $n = 8$ ,  $p < 0,05$ ) и уменьшению длительности плато потенциала действия до  $(80,4 \pm 6,3)\%$  ( $n = 8$ ,  $p < 0,05$ ), что обусловлено активацией калиевой проводимости мембраны ГМК мочеточника из-за повышения внутриклеточного уровня цАМФ [2]. Сероводород в присутствии форсколина в концентрации 10 мкмоль практически не изменял сократительную и электрическую активность ГМК, но в концентрациях 100 и 1 000 мкмоль вызывал многократное (3—4 раза) и достоверное увеличение длительности плато ПД и амплитуды сокращения.

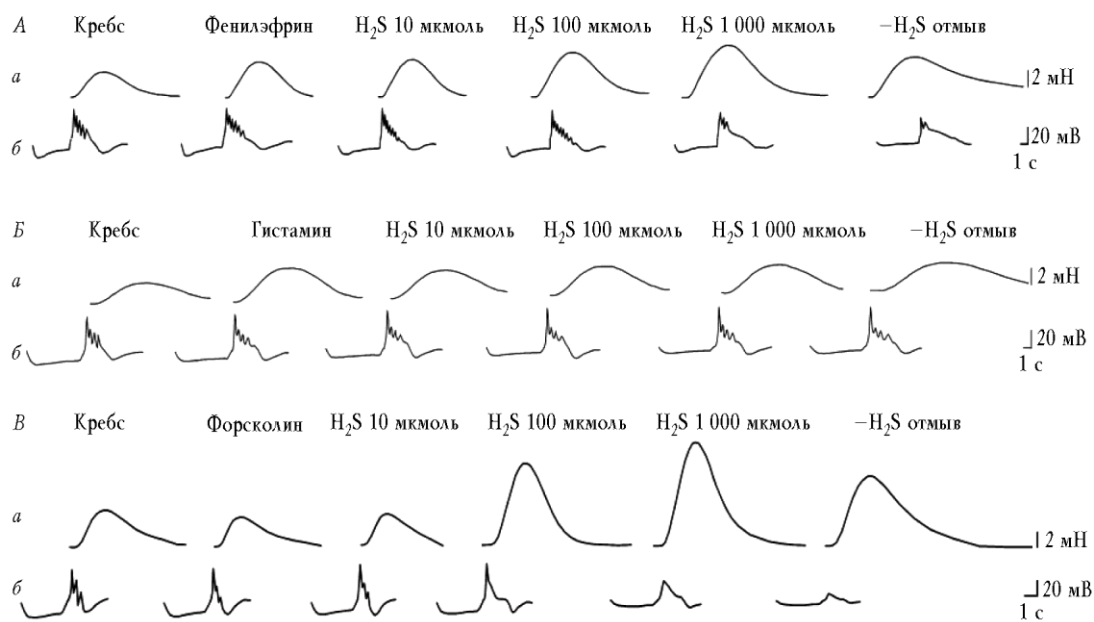


Рис. 4. Влияние сероводорода на электрическую и сократительную активность ГМК мочеточника морской свинки на фоне БАВ: А — действие  $NaHS$  на фоне гистамина; Б — на фоне фенилэфрина; В — на фоне форсколина

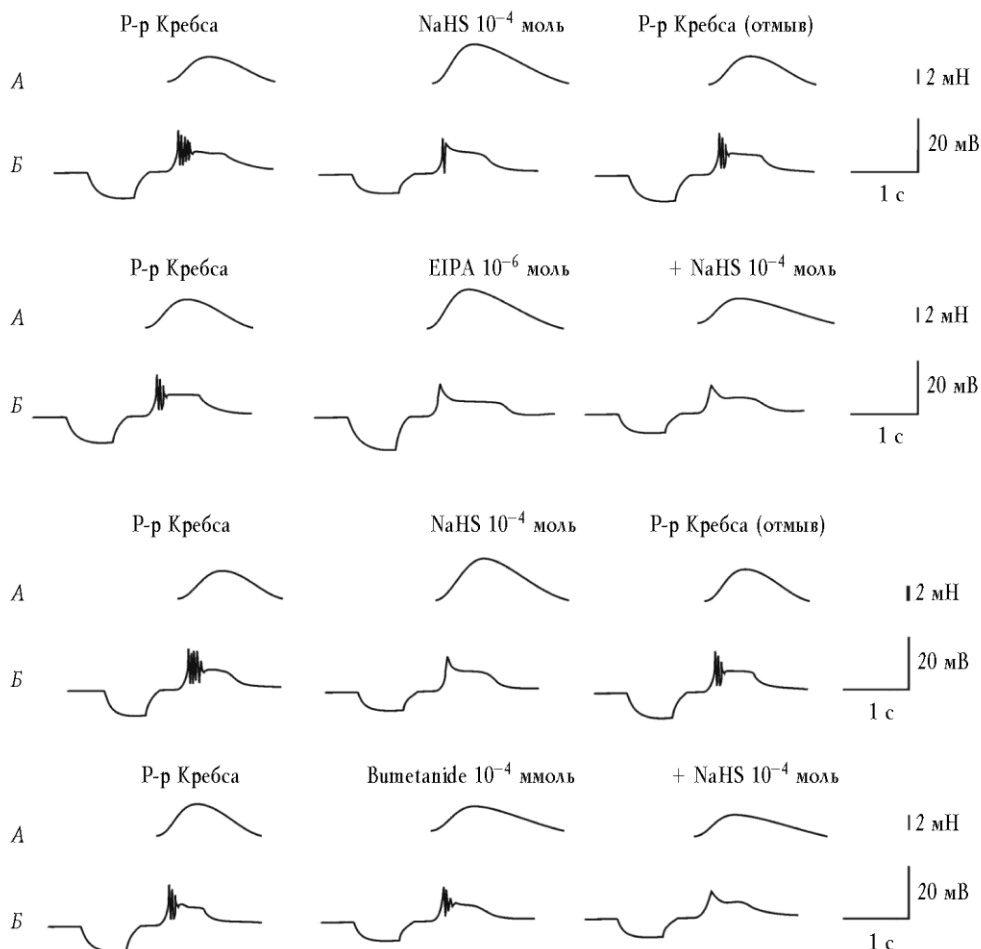


Рис. 5. Влияние сероводорода на электрическую и сократительную активность ГМК мочеточника морской свинки на фоне ингибиторов  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника (EIPA) и  $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорта (Bumetanid)

Влияние сероводорода на активацию сокращения ГМК через изменение внутриклеточной концентрации цАМФ или активацию  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -обменника и ацидификацию цитоплазмы ГМК обсуждалось неоднократно [16]. Удаляя ионы натрия из окружающей среды либо ингибируя оперирование  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника и  $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорта [9], можно убедиться в участии градиентобразующего влияния ионов натрия на эффекты сероводорода. Было показано, что на фоне угнетения активности селективными ингибиторами  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника (этилизпропилами-лорид) и  $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорта (буметанид) влияние сероводорода на параметры электрической и сократительной активности ГМК мочеточника практически отсутствовало (рис. 5).

### Заключение

Модулирование сократительных свойств гладкомышечных клеток требует детальных знаний о механизмах регуляции развития и поддержания их сокращения. К сигнальным системам, выполняющим в клетке регуляторную функцию, относятся и так называемые газовые транмиттеры, среди которых в последнее время большое внимание уделяется сероводороду. Зависимость между уровнем содержания  $\text{H}_2\text{S}$  в плазме крови и развитием различных заболеваний позволяет считать этот газ важным звеном их патогенеза. При исследовании влияния сероводорода на электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток мочеточника морской свинки было установле-

но его активирующее действие на амплитуду сокращения и длительность потенциала действия. Как уже отмечалось, такая картина ответной реакции может быть связана с вовлечением внутриклеточных регуляторных систем и (или) ионной проводимости мембраны.

В экспериментах с донатором сероводорода показано, что характер его влияния на электрическую и сократительную активность ГМК мочеточника сходен с действием блокаторов калиевых каналов: ТЭА, 4-аминопиридина и глибенкламида. Хотя в литературе обсуждаются данные о вовлечении потенциалзависимого и АТФ-чувствительного компонентов калиевой проводимости мембраны в этот эффект [20], оказалось, что активирующее влияние сероводорода на сократительные свойства ГМК мочеточника морской свинки в большей мере подавляется при блокировании АТФ-зависимых каналов глибенкламидом.

Анализ влияния сероводорода на натриевую и (или) кальциевую проводимость мембраны ГМК мочеточника с помощью модифицированных безнатриевых и ТЭА-содержащих растворов Кребса еще раз подтверждает точку зрения о том, что в эффектах сероводорода основную роль играет калиевая проводимость мембраны, но ее вклад в этот процесс реализуется при больших концентрациях (100 и 1 000 мкмоль) донора NaHS. По-видимому, влияние малых концентраций NaHS (10 мкмоль) на амплитуду сокращения ГМК мочеточника осуществляется и через активацию кальциевой компоненты ПД.

Предобработка БАВ (фенилэфрин и гистамин) изменяла активирующие эффекты сероводорода. Известно, что отличие влияния фенилэфрина и гистамина на ионную проводимость мембраны ГМК мочеточника обусловлено различной степенью воздействия на калиевую (фенилэфрин) и натриевую (гистамин) компоненту ПД [5, 6]. Не исключено, что показанные отличия могут быть связаны с влиянием сероводорода на измененные характеристики ионной проницаемости при действии БАВ.

М.Ф. Шуба и соавт. неоднократно утверждали, что калиевая проводимость мембраны является причиной разнонаправленных механизмов, лежащих в основе регуляции сократительной и электрической активности ГМК [7]. На основании полученных данных можно утверждать, что отсутствие релаксирующего эффекта сероводорода в ГМК мочеточника мор-

ской свинки может быть связано именно с этим. Если калиевая проводимость мембраны является основной эффекторной системой сигнальных путей, связанных с повышением уровня цАМФ, то форсколин — известный активатор аденилатциклазы, исходно снижая электрическую и сократительную активность ГМК, дополнительно «выпячивает» мишень, «поражение» которой сероводородом и приводило к достоверному и многократному увеличению амплитуды сокращения и длительности плато ПД ГМК мочеточника.

Полученные данные подтверждают участие и натриевой проводимости мембраны ГМК мочеточника в эффектах сероводорода. При угнетении процессов, сопряженных с натриевой проводимостью мембраны ГМК (безнатриевые растворы и ингибиторы  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника и  $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорта), активирующие эффекты сероводорода ослаблялись либо исчезали. Возможно, что активирующее действие сероводорода на амплитуду сокращения и длительность ПД мочеточника обусловлено не только угнетающим влиянием на калиевую проводимость мембраны, но и непосредственно с Na-опосредованным подавлением активирующего эту проводимость фермента, например аденилатциклазы.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (№ 11-04-98073-р\_сибирь\_а) и Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 годы (ГК № 14.740.11.0932).*

#### Литература

1. Баскаков М.Б., Медведев М.А., Ковалёв И.В. и др. Механизмы регуляции функций гладких мышц вторичными посредниками. Томск, 1996. 154 с.
2. Баскаков М.Б., Каплевич Л.В., Ковалёв И.В., Медведев М.А. Роль натрий-протонного обмена в регуляции электрической и сократительной активности гладких мышц // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. 2000. Т. 86, № 1. С. 68—75.
3. Баскаков М.Б., Юсубов М.С. Газовая атака, или Осторожно, газы! // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 6. С. 160—164.
4. Гусакова С.В., Баскаков М.Б., Ковалёв И.В. и др. Влияние сероводорода на сократительную активность гладкомышечных клеток аорты крысы // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 6. С. 12—17.
5. Ковалёв И.В., Баскаков М.Б., Медведев М.А. и др. Миогенные эффекты циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечных клетках. Роль протеинкиназы С // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. 2003. Т. 89, № 4. С. 436—446.



6. Ковалёв И.В., Попов А.Г., Баскаков М.Б. и др. Влияние буметанида, ингибитора  $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорта на электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток мочеточника морской свинки // Бюл. экспер. биологии и медицины. 2003. Т. 134, № 6. С. 714—717.
7. Шуба М.Ф., Бурый В.А. Мембранные механизмы возбуждения гладкомышечных клеток // Физиол. журн. 1984. Т. 30, № 5. С. 545—559.
8. Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator // J. Neurosci. 1996. № 16. P. 1066—1071.
9. Anfinogenova Y.J., Baskakov M.B., Kovalev I.V. et al. Cell-volume-dependent vascular smooth muscle contraction: role of  $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -cotransport, intracellular  $\text{Cl}^-$  and L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels // Pflugers Arch. Eur. J. Physiol. 2004. V. 449. P. 42—55.
10. Beauchamp R.O., Bus J.S., Popp J.A. et al. A critical review of the literature on hydrogen sulfide toxicity // Crit. Rev. in Toxicol. 1984. № 13. P. 25—97.
11. Deiffenstein R.J., Hulbert W.C., Roth S.H. Toxicology of hydrogen sulfide // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1992. № 32. P. 109—134.
12. Dorman D.C., Moulin F.J., McManus B.E. et al. Cytochrome oxidase inhibition induced by acute hydrogen sulfide inhalation: correction with tissue sulfide concentrations in the rat brain, liver, lung and nasal epithelium // Toxicol. Sci. 2002. № 65. P. 18—25.
13. Hosoki R., Matsuki N., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997. № 237. P. 527—531.
14. Kamoun P. Endogenous production of hydrogen sulfide in mammals // Amino Acids. 2004. № 26. P. 243—254.
15. Kubo S., Doe I., Kurokawa Y. et al. Direct inhibition of endothelial nitric oxide synthase by hydrogen sulfide: contribution to dual modulation of vascular tension // Toxicology. 2007. V. 232. P. 132—146.
16. Lim J.J., Liu Y.H., Khin E.S., Bian J.S. Vasoconstrictive effect of hydrogen sulfide involves downregulation of cAMP in vascular smooth muscle cells // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2008. V. 295. P. 1261—1270.
17. Lowicka E., Beltowski J. Hydrogen sulfide — the third gas of interest for pharmacologists // Pharmacol. Reports. 2007. № 59. P. 4—24.
18. Reiffenstein P.J., Hulbert W.C., Roth S.H. Toxicology of hydrogen sulfide // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1992. № 32. P. 109—134.
19. Szabo C. Hydrogen sulfide and its therapeutic potential // Nature Reviews. 2007. № 6. P. 917—935.
20. Tang G., Jang G., Wu L., Liang W., Wang R. Direct stimulation of KATP channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells // Mol. Pharmacol. 2005. V. 68. P. 1757—1764.
21. Wagner C.A. Hydrogen sulfide: a new gaseous signal molecule and blood pressure regulator // J. of Nephrology. 2009. № 22 (2). P. 173—176.

Поступила в редакцию 31.08.2012 г.

Утверждена к печати 09.10.2012 г.

#### Сведения об авторах

**И.В. Ковалёв** — д-р мед. наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики СибГМУ (г. Томск).

**М.Б. Баскаков** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биофизики и функциональной диагностики СибГМУ (г. Томск).

**С.В. Гусакова** — канд. мед. наук, доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики СибГМУ (г. Томск).

**Т.А. Вторушина** — интерн СибГМУ (г. Томск).

**А.С. Желудева** — аспирант кафедры биофизики и функциональной диагностики СибГМУ (г. Томск).

**Л.В. Смаглий** — аспирант кафедры биофизики и функциональной диагностики СибГМУ (г. Томск).

**О.С. Рожкова** — интерн СибГМУ (г. Томск).

**Д.С. Носов** — студент 5-го курса медико-биологического факультета СибГМУ (г. Томск).

**М.А. Медведев** — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой нормальной физиологии СибГМУ (г. Томск).

**С.Н. Орлов** — д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией Научно-исследовательского центра университета г. Монреаль (Канада).

#### Для корреспонденции

**Ковалев Игорь Викторович**, тел. 8 (382-2) 42-09-54; e-mail: kovalew@mail.ru