

Механизмы регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток: роль активных форм кислорода

Гусакова С.В.¹, Баскаков М.Б.¹, Ковалев И.В.¹, Желудева А.С.¹, Смаглий Л.В.¹, Медведев М.А.¹, Орлов С.Н.²

The regulation mechanisms of contractile activity of smooth muscle cells: reactive oxygen species role

Gusakova S.V., Baskakov M.B., Kovalev I.V., Zheludeva A.S., Smagly L.V., Medvedev M.A., Orlov S.N.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

² Научно-исследовательский центр Университета г. Монреаль, Канада

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

Методом механографии изучено влияние модуляции перекиси водорода, оксида азота и сероводорода на сократительные реакции гладкомышечных клеток, вызванные гиперкалиевой деполаризацией мембраны, фенилэфрином и растворами с измененной осмолярностью.

Получены новые данные фундаментального характера о роли активных форм кислорода в оперировании кальциевой и цГМФ-опосредованной внутриклеточных сигнальных систем, а также в объемзависимой регуляции сокращений гладких мышц.

Ключевые слова: гладкомышечные клетки, активные формы кислорода, перекись водорода, оксид азота.

The effect of modulation of hydrogen peroxide, nitric oxide and hydrogen sulfide on contractile reactions of smooth muscle cells caused by depolarization, phenylephrine and solutions with altered osmolarity has been investigated by the mechanographical method.

The new data of the fundamental nature of the role of reactive oxygen species in the operation of calcium and cGMP-mediated intracellular signaling systems, as well as in volume-dependent regulation of smooth muscle contraction.

Key words: smooth muscle cells, reactive oxygen species, hydrogen peroxide, nitric oxide.

УДК 612.73.014.464:576.32/.36

Введение

Продукция активных форм кислорода (АФК) связана как с осуществлением физиологических реакций, так и с повреждением тканей при патологических процессах, включая атеросклероз, ишемическую болезнь сердца и др. К АФК относят широкий класс кислородных соединений радикальной и нерадикальной природы (супероксиданион радикал $O_2^{\bullet-}$, гидроперекисный радикал HO_2^{\bullet} , гидроксильный радикал HO^{\bullet} , синглетный кислород 1O_2 , пероксид водорода H_2O_2 , гипохлорит OCl^- , радикал $NO-NO^{\bullet}$) [4, 5]. Содержание кислородных радикалов в клетке может увеличиваться, если повышается скорость образования АФК или снижает-

ся способность ферментативных систем к их нейтрализации. Стойкое увеличение в клетках уровня свободно-радикальных соединений приводит к развитию окислительного стресса (ОС) [1, 16].

Важнейшими элементами редокс-системы клеток выступают супероксид анион и оксид азота NO. Вопрос о том, являются ли вторичными посредниками или модуляторами оперирования «классических» вторичных мессенджеров, остается открытым. Известно, что основные эффекты влияния ОС на функциональные свойства клеток, в частности на сократительную активность мышечных клеток, связаны с увеличением концентрации АФК. Действуя как пара- и (или) аутокринный регулятор, АФК активируют протеинкиназу С,

фосфолипазу A₂, NO-синтазу, циклооксигеназу и гуанилатциклазу [21], MAPK- [10, 15] и Rho-киназы [12, 20, 21], которые, кроме того что оказывают регулирующее влияние на уровень АФК в клетке, сами находятся под контролем внутриклеточных сигнальных систем или являются их компонентами. Получены свидетельства того, что многие эффекты АФК опосредованы изменением ионной проводимости мембраны [22, 24, 26]. Известно, что ион-транспортные системы и специфические метаболические процессы принимают участие в поддержании постоянного объема большинства клеток, в том числе гладкомышечных (ГМК) [8—10].

Не вызывает сомнений, что NO является, с одной стороны, одним из компонентов окислительного стресса, с другой — важнейшим медиатором клеточного метаболизма, участвующим в формировании тонуса сосудов, стабилизации проницаемости сосудистой стенки, улучшении реологических свойств крови путем регуляции процессов агрегации ее форменных элементов [2, 6]. Кроме того, NO играет роль нейромедиатора в центральной и вегетативной нервных системах [3, 6]. В отличие от других сигнальных молекул NO может влиять на различные внутриклеточные метаболические процессы клетки без участия каких-либо мессенджеров [2].

В последнее время большой интерес исследователей вызывает один из метаболических эффектов сероводорода (H₂S), который приводит ткани в состояние анабиоза с резким сокращением метаболических потребностей [27]. Исследователями показано, что, как и NO, H₂S при физиологических концентрациях дозозависимо и обратимо тормозит дыхание митохондрий. А это эффект, который может способствовать выживанию клеток, особенно кардиомиоцитов, при ишемии и реперфузии [14]. Подобное влияние на митохондрии частично опосредовано обратимым, но выраженным ингибированием цитохром С-оксидазы [13, 14]. По-видимому, H₂S обладает всеми положительными воздействиями NO на клетки, но без способности образовывать токсичные метаболиты. H₂S обладает выраженным защитным действием против повреждения при ишемии (реперфузии) миокарда [13, 14, 17, 25, 28]. Один из предполагаемых механизмов реперфузионных повреждений включает генерацию, аккумуляцию и освобождение различных реактивных молекул с одновременным расходом эндогенных

антиоксидантов. Предобработка донором H₂S гидросульфидом натрия уменьшает аритмию изолированного сердца при глобальной ишемии (реперфузии) и улучшает выживание миоцитов [17]. Есть сведения о кардиопротекторном действии H₂S в условиях модели инфаркта [25].

Выяснение механизмов, реализующих влияние АФК на биологические системы, является актуальной задачей современной биологии и медицины. Проведение подобного рода исследований будет способствовать пониманию условий и способов кооперативных взаимодействий внутриклеточных сигнальных систем в обеспечении регуляции клеточного гомеостаза и функциональных свойств тканей и органов.

Материал и методы

Объектом исследования служили изолированные сегменты грудного отдела аорты беспородных белых крыс, которые являются традиционной моделью артериального сосуда мышечного типа. После выделения аорту помещали в физиологически сбалансированный солевой раствор Кребса, с помощью хирургических ножниц отпрепаровывали жировую и соединительную ткань и выделяли сегменты длиной 2—3 мм. Эндотелий удаляли механически — вращением деревянного шпателя в просвете сегмента в течение 1 мин непосредственно перед выполнением эксперимента.

Для исследования сократительной активности гладких мышц использовался метод механографии. После предварительной нагрузки 500 мг сегменты фиксировались в термостатируемой перфузионной камере в условиях постоянной перфузии раствором Кребса (1 мл/мин). Измерение механического напряжения ГМК проводилось с использованием сертифицированной четырехканальной механографической установки Myobath II и аппаратно-программного комплекса LAB-TRAX-4/16 (Германия).

Амплитуду контрольных (100%) сократительных ответов сосудистых сегментов на действие гиперкалиевого раствора (замена NaCl в концентрации 30 ммоль на KCl) или фенилэфрина (10 мкмоль) регистрировали после 40—50 мин выдерживания в нормальном растворе Кребса.

Физиологический раствор Кребса содержал (ммоль): 120,4 NaCl, 5,9 KCl, 2,5 CaCl₂, 1,2 MgCl₂, 5,5 глюкозы, 15 C₄H₁₁O₃N [tris(oxymethyl)-aminometan]

(316,4 мОМ), рН раствора 7,35—7,40, температура ($37,0 \pm 0,1$) °С.

Используемые реактивы: перекись водорода (Россия), фенилэфрин (ФЭ), нитропруссид натрия, метиленовый синий, гидросульфид натрия, тетраэтиламоний хлорид (Sigma, США).

Анализ данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 for Windows (StatSoft, США). Фактические данные представлены в виде $X \pm m$, где X — среднее значение, m — ошибка среднего. Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий нормальности Колмогорова—Смирнова. Для проверки гипотезы об однородности двух независимых выборок использовался U -критерий Манна—Уитни. Для проверки однородности парных, или зависимых, выборок был использован T -критерий Вилкоксона.

Результаты

Для изучения влияния оксида азота был использован нитропруссид натрия (НП), который широко применяется в научных исследованиях как донор NO. НП (0,001—0,05 мкмоль) не изменял исходное механическое напряжение (МН), снижал величину как гиперкалиевого, так и ФЭ-индуцированного сокращения ГМК аорты, однако более сильный эффект наблюдался при ФЭ-индуцированном сокращении. При гиперкалиевом сокращении расслабление, близкое к полумаксимальному, наблюдалось при добавлении НП концентрацией 0,05 мкмоль ($(58,4 \pm 4,1)\%$, $n = 9$, $p < 0,05$), а при ФЭ-индуцированном — при НП концентрацией 0,005 мкмоль ($(42,6 \pm 4,1)\%$, $n = 6$, $p < 0,05$).

Предобработка гладкомышечных сегментов ингибитором гуанилатциклазы метиленовым синим (10 мкмоль, 30 мин) достоверно уменьшала расслабляющее действие НП как на гиперкалиевые сокращения (КС1 30 ммоль) ГМК, так и на ФЭ-индуцированные. Так, при гиперкалиевом предсокращении релаксирующее действие НП (0,05 мкмоль) составляло $(27,2 \pm 1,8)\%$ ($n = 6$, $p < 0,05$), а при ФЭ-индуцированном предсокращении расслабляющее влияние НП (0,005 мкмоль) составляло $(15,7 \pm 2,3)\%$ ($n = 6$, $p < 0,05$) относительно контрольных значений.

Таким образом, основной мишенью для НП в исследуемых ГМК является растворимая фракция гуанилатциклазы, и расслабляющее действие NO на гиперка-

лиевое и ФЭ-индуцированное сокращения по большей части опосредовано циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ).

Для определения влияния NO на сокращения, вызванные гиперосмотическим сжатием клеток, НП добавляли в модифицированный раствор Кребса, содержащий 150 ммоль сахарозы в качестве непроницающего осмолита (466,4 мОМ). Повышение осмолярности раствора приводило к развитию воспроизводимого сокращения, амплитуда которого поддерживалась в течение 45 мин от начала аппликации. Амплитуда сокращения, вызванного 150 ммоль сахарозы, составляла $(51,8 \pm 9,0)\%$ ($n = 6$, $p < 0,05$) по сравнению с величиной контрольного гиперкалиевого сокращения.

После добавления НП 10 мкмоль в гиперосмотический раствор амплитуда сокращения статистически значимо снижалась и составляла $(26,3 \pm 4,7)\%$ ($n = 4$, $p < 0,05$) от контрольного гиперкалиевого сокращения.

Перфузия препаратов гипоосмотическим раствором (NaCl 40 ммоль) приводила к быстрому транзиторному сокращению сегментов аорты крысы, амплитуда которого составляла $(69,3 \pm 2,1)\%$ ($n = 7$), по сравнению с величиной гиперкалиевого сокращения. После добавления НП 10 мкмоль в гипоосмотический раствор амплитуда сокращения не изменялась.

Для получения изоосмотической стрикции сегменты аорты крысы экспонировали в гипоосмотической среде (NaCl 40 ммоль) в течение 60 мин, затем возвращали их в нормоосмотический раствор. Восстановление осмолярности раствора во всех случаях приводило к развитию транзиторного сокращения, амплитуда которого составляла $(21,6 \pm 8,7)\%$ от величины гиперкалиевой контрактуры ($n = 5$; $p < 0,05$). После добавления 10 мкмоль НП амплитуда сокращения при изоосмотической стрикции снизилась до $(8,9 \pm 3,1)\%$ ($n = 4$; $p < 0,05$) по сравнению с величиной контрольной гиперкалиевой контрактуры.

Антагонистом NO является нейтрализующий его супероксидный радикал, также продуцируемый эндотелием. Однако короткий период полураспада ограничивает роль супероксид аниона как важного паракринного регулятора в сосудах, тогда как его метаболит H_2O_2 является наиболее устойчивым продуктом обмена кислорода в организме.

Перекись водорода (500 мкмоль) не изменяла исходное МН, но вызывала дополнительное (на

(25,2 ± 3,8)%; $n = 5$; $p < 0,05$) увеличение МН сегментов, предсокращенных гиперкалиевым раствором, и, наоборот, уменьшала ФЭ-индуцированное МН сегментов до (51,7 ± 2,9)% ($n = 7$; $p < 0,05$).

Увеличение наружной концентрации хлорида калия ведет к деполяризации мембраны ГМК, открыванию потенциалзависимых кальциевых каналов и сокращению, величина которого зависит от концентрации КСl. В ответ на эквимолярное замещение 60 и 120 ммоль NaCl на KCl регистрировались сокращения сегментов аорты, амплитуда которых составила (129,1 ± 6,8) и (145,5 ± 13,6)% соответственно ($n = 5$; $p < 0,05$). H₂O₂ вызывала дополнительное увеличение механического напряжения сегментов, предсокращенных гиперкалиевыми растворами (60 и 120 ммоль KCl), на (25,4 ± 7,7) и (26,3 ± 2,3)% соответственно ($n = 5$; $p < 0,05$) от контрольной гиперкалиевой контрактуры (KCl 30 ммоль).

Прирост МН в ответ на действие ФЭ в условиях инактивационного выключения основных потенциалзависимых механизмов входа ионов кальция обеспечивается открыванием рецепторуправляемых кальциевых каналов. Для изучения влияния H₂O₂ на рецепторуправляемый вход ионов кальция ФЭ добавляли на фоне действия раствора, содержащего KCl 120 ммоль. Фенилэфрин (10 мкмоль) в присутствии KCl 120 ммоль вызывал повышение МН до 197,0 ± 19,8 ($n = 7$; $p < 0,05$) от контрольных значений. В этих условиях H₂O₂ 500 мкмоль не влияла на величину МН гладкомышечных сегментов.

Полученные данные указывают на то, что расслабляющее влияние перекиси водорода на гладкие мышцы, предсокращенные ФЭ, не связано с угнетением рецепторуправляемого входа ионов кальция в ГМ, а также на то, что расслабляющее действие H₂O₂ на ФЭ-индуцированное сокращение проявляется только при субмаксимальных концентрациях кальция в клетке. Последнее позволяет допускать угнетение перекисью водорода С-киназной ветви кальциевой сигналь-

ной системы и (или) кальциевой сенситизации сократительного аппарата ГМК.

Перекись водорода (500 мкмоль) не влияла на гиперосмотическое сокращение (150 ммоль сахарозы) и изоосмотическую стрикцию. Наоборот, при добавлении 500 мкмоль перекиси водорода в гипосмотический раствор амплитуда сокращения статистически значимо увеличивалась, составляя (98,2 ± 4,1)% ($n = 7$; $p < 0,05$) от контрольного гиперкалиевого сокращения.

Донор H₂S — гидросульфид натрия NaHS в концентрациях 5—1 000 мкмоль не влиял на исходное МН сосудистых сегментов. На фоне гиперкалиевого предсокращения NaHS (5, 10, 50 мкмоль) вызывал увеличение МН, а в концентрациях 500 и 1 000 мкмоль NaHS снижал МН гладкомышечных препаратов (табл. 1). При действии 100 мкмоль NaHS наблюдалась двухфазная реакция гладкомышечного сегмента: транзиторное увеличение МН до (127,5 ± 5,7)% с последующим его снижением до (112,2 ± 2,4)% ($n = 9$; $p < 0,05$) от контрольного гиперкалиевого предсокращения.

Неселективный блокатор кальцийактивируемых и потенциалзависимых калиевых каналов тетраэтиламмоний (10 ммоль) приводил к увеличению амплитуды гиперкалиевого предсокращения до (109,1 ± 1,0)% ($n = 6$; $p < 0,05$). На этом фоне наблюдалось снижение величины констрикторного действия 5, 10, 50 и 100 мкмоль NaHS, тогда как релаксирующее действие 500 и 1 000 мкмоль NaHS на сосудистые сегменты изменялось на сократительный эффект или достоверно уменьшалось (табл. 1).

Донор сероводорода NaHS во всем диапазоне концентраций (5—1 000 мкмоль) приводил к снижению МН гладкомышечных сегментов, предсокращенных ФЭ (10 мкмоль) (табл. 2). На фоне действия тетраэтиламмония релаксирующее действие NaHS на ФЭ-индуцированное сокращение уменьшалось (табл. 2).

Таблица 1

Влияние NaHS на механическое напряжение гладкомышечных сегментов аорты крысы, предсокращенных гиперкалиевым раствором

Группа	Амплитуда сокращения, вызванного гиперкалиевым (30 ммоль KCl) раствором						
	1 мкмоль NaHS	5 мкмоль NaHS	10 мкмоль NaHS	50 мкмоль NaHS	100 мкмоль NaHS	500 мкмоль NaHS	1 000 мкмоль NaHS
Контроль, %	103,9 ± 1,9	109,1 ± 2,5*	115,9 ± 3,4*	118,5 ± 3,5*	112,2 ± 2,4*	64,9 ± 7,5*	48,3 ± 5,0*

(n = 9)							
+Тетраэтиламмоний (10 ммоль), % (n = 6)	100,9 ± 0,6	103,8 ± 0,9	104,9 ± 1,7*	108,5 ± 2,3*	116,7 ± 3,7*	106,4 ± 7,8*	95,4 ± 7,1

* Статистически значимые различия по сравнению с гиперкалиевым сокращением ($p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние NaHS на механическое напряжение гладкомышечных сегментов аорты крысы, предсокращенных раствором фенилэфрина

Группа	Амплитуда сокращения, вызванного фенилэфрином (10 мкмоль)						
	1 мкмоль NaHS	5 мкмоль NaHS	10 мкмоль NaHS	50 мкмоль NaHS	100 мкмоль NaHS	500 мкмоль NaHS	1 000 мкмоль NaHS
Контроль, % (n = 6)	98,8 ± 1,4	89,8 ± 4,1*	83,0 ± 6,2*	62,1 ± 7,3*	44,2 ± 7,2*	33,8 ± 7,5*	17,8 ± 8,1*
+Тетраэтиламмоний (10 ммоль), % (n = 9)	108,04 ± 3,4*	111,9 ± 5,34*	109,4 ± 4,7*	113,7 ± 9,0*	77,6 ± 9,7*	61,6 ± 6,2*	54,9 ± 3,6*

* Статистически значимые различия по сравнению с ФЭ-индуцированным сокращением ($p < 0,05$).

Обсуждение

Сочетание деструктивных и защитных эффектов активных форм кислорода (NO, H₂O₂,) позволяет считать их одними из центральных фигур в поддержании жизнеобеспечения клеток, основанном на балансе физиологических и патофизиологических процессов. Это может быть обусловлено тем, что АФК присущи как сигнальные, так и цитотоксические функции, однако сложность их исследования заключается в том, что они могут не только модулировать эффекты вторичных посредников-мессенджеров, но и сами выполнять их функции.

Как показали результаты экспериментов, H₂O₂ потенциалнезависимо вызывает дополнительное увеличение механического напряжения сосудистых сегментов, вызванного деполяризацией мембраны ГМК гиперкалиевым раствором, но уменьшает сокращение, индуцированное фенилэфрином. Полученные данные указывают на то, что электромеханическая составляющая процессов сопряжения возбуждения — сокращения сосудистых ГМК активируется перекисью водорода.

Проведенные исследования дают основания заключить, что расслабляющее влияние H₂O₂ на гладкие мышцы, предсокращенные α₁-адреномиметиком фенилэфрином, не связано с угнетением рецепторуправляемого входа ионов кальция в ГМК. Расслабляющее действие H₂O₂ на фенилэфрин-индуцированное сокращение проявляется только при субмаксимальных концентрациях кальция в клетке. Последнее позволяет допускать угнетение перекисью водорода С-киназой

ветви кальциевой сигнальной системы, обеспечивающей поддерживаемое сокращение сосудистых гладких мышц и (или) кальциевой десенситизации сократительного аппарата ГМК.

Монооксид азота является важнейшим и наиболее изученным газовым посредником, участвующим во многих вне- и внутриклеточных процессах. Именно с него с момента открытия в 1986 г. эндотелиального фактора релаксации сосудов началось изучение нового класса сигнальных молекул, названных позднее газотрансммиттерами. Группа газовых посредников продолжает увеличиваться и в настоящее время включает помимо оксида азота окись углерода, сероводород и, возможно, сернистый ангидрид. Газотрансммиттеры являются высокотоксичными веществами, однако, несмотря на это свойство, они продуцируются практически всеми клетками организма, что указывает на высокую значимость данных молекул в регуляции процессов жизнедеятельности [23]. Как показали проведенные исследования на гладкомышечных сегментах аорты крысы, расслабляющее действие NO на гиперкалиевое и фенилэфрин-индуцированное сокращения по большей части опосредовано цГМФ.

В регуляцию разнообразных функций клеток, включая сокращение гладких мышц, пролиферацию, рост, программированную гибель и некроз, вовлечен клеточный объем [8, 9, 18, 19]. Тонкие механизмы связи объема клеток и регуляции их сократительной активности остаются малоизученными. Вместе с тем показано, что модуляция объема клеток влияет на оперирование их основных сигнальных систем, равно

как и аппликация биологически важных веществ, активирующих сигнальные системы, во многих случаях ведет к изменению объема клеток.

Ранее было показано, что в отличие от гипер- и изоосмотического сокращений гладких мышц, при гипоосмотическом набухании ГМК активируется потенциалзависимый вход ионов кальция [10]. В этом смысле механизмы индукции сокращений при гиперкалиевой деполяризации мембраны и набухания ГМК сходны. Действительно, проведенные исследования на гладкомышечных сегментах аорты крысы показали, что перекись водорода вызывает однонаправленную сократительную реакцию на гиперкалиевый и гипоосмотический растворы.

Донор NO нитропруссид натрия в отличие от H_2O_2 вызывал снижение механического напряжения при действии гиперосмотического раствора и изоосмотической стрикции и не влиял на гипоосмотическое сокращение.

Полученные результаты свидетельствуют о существовании особой ветви регуляции сократительной активности сосудистых ГМК, включающей специфический объемзависимый ионный транспорт. Изменение объема клеток является своеобразным сигнальным механизмом, который может запускать сокращение ГМК и модулировать возбуждающее действие физиологически активных соединений и деполяризации мембраны.

Сероводород, не являясь, по сути, АФК, имеет много сходного с ними по механизмам влияния на ГМК. Так, основным способом реализации релаксирующего эффекта H_2S является активация калиевой проводимости мембраны. Полученные в экспериментах с неселективным блокатором калиевых каналов тетраэтиламмонием данные позволяют предположить участие калиевой проводимости мембраны в механизмах расслабляющего действия сероводорода на сосудистые ГМК, предсокращенные гиперкалиевым раствором. Механизмы констрикторного влияния сероводорода могут быть связаны с влиянием его на другие типы ионных каналов и (или) ионтранспортирующие системы, а также угнетением продукции эндогенных релаксирующих факторов. Для детального выявления этих механизмов необходимо проведение дополнительных исследований.

Заключение

Таким образом, NO и H_2S образуют новую группу внутриклеточных посредников, газотрансмиттеров, выполняющих разнообразные регуляторные функции. Они имеют собственные ферменты синтеза, экспрессирующиеся тканеспецифично, их синтез регулируется как кратковременно в ответ на увеличение концентрации кальция в клетке, так и на уровне экспрессии ферментов, но, несмотря на сходство их свойств, NO и H_2S имеют специфические физиологические эффекты и собственные мишени действия в различных тканях.

Исследование выполнено в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 гг. (ГК№ П445; ГК№ 02.740.11.5031 и ГК№ 14.740.11.0932).

Литература

1. Болдырев А.А. Карнозин и защита тканей от окислительного стресса. М.: Диалог-МГУ, 1999. 364 с.
2. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестник РАМН. 2000. № 4. С. 3—5.
3. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник РАМН. 2000. № 4. С. 5—10.
4. Владимиров А.Ю., Проскурнина Е.В., Измайлов Д.Ю. и др. Кардиолипин активирует пероксидазную активность цитохрома С, потому что увеличивает доступность железа гема для H_2O_2 // Биохимия. 2006. Т. 71, вып. 9. С. 1225—1233.
5. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. 343 с.
6. Ковалев И.В., Баскаков М.Б., Капилевич Л.В. Механизмы регуляции оксидом азота электрической и сократительной активности гладких мышц // Успехи физiol. наук. 2004. Т. 35, № 3. С. 36—52.
7. Раевский К.С., Башкатова В.Г., Ванин А.Ф. Роль оксида азота в глутаматергической патологии мозга // Вестн. РАМН. 2000. № 4. С. 11—15.
8. Adragna N.C., White R.E., Orlov S.N., Lauf P.K. K-Cl cotransport in vascular smooth muscle and erythrocytes: possible implication in vasodilation // Am. J. Physiol. 2000. V. 278. P. C381—C390.
9. Akar F., Jiang G., Paul R.J., O'Neill W.C. Contractile regulation of the $Na^+K^+2Cl^-$ cotransporter in vascular smooth muscle // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. (United States). 2001. V. 281. P. C579—C584.
10. Anfinogenova Y.J., Baskakov M.B., Kovalev I.V. et al. Cell-volume-dependent vascular smooth muscle contraction: role of Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ cotransport, intracellular Cl^- and L-type Ca^{2+} channels // Pflugers Arch. Eur. J. Physiol. 2004. V. 449. P. 42—55.
11. Blanc A., Pandey N.R., Srivastava A.K. Distinct roles of Ca^{2+} , calmodulin, and protein kinase C in H_2O_2 -induced activation of ERK1/2, P38 MAPK, and protein kinase B signaling in vascular smooth muscle cells // Antioxid Redox

- Signal. 2004. V. 6. P. 353—366.
12. Jin L., Ying Z., Webb R.C. Activation of Rho/Rho kinase signaling pathway by reactive oxygen species in rat aorta // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2004. V. 287. P. 1495—1500.
 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. V. 237. P. 527—531.
 14. Hu F.L., Gu Z., Kozich V. et al. Molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in pyridoxine responsive and nonresponsive homocystinuria // Hum. Mol. Genet. 1993. V. 2. P. 1857—1860.
 15. Lee K., Esselman W.J. Inhibition of PTPs by H₂O₂ regulates the activation of distinct MAPK pathways // Free Radic. Biol. Med. 2002. V. 33. P. 1121—1132.
 16. Mates J.M., Sanchez-Jimenez F.M. Role of reactive oxygen species in apoptosis: Implications for cancer therapy // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2000. V. 32. P. 157—170.
 17. Moore P.K., Bhatia M., Mochhala S. Hydrogen sulfide: from the smell of the past to the mediator of the future? // Trends Pharmacol. Sci. 2003. V. 24. P. 609—611.
 18. Okada Y., Maeno E., Shimizu T., Dezaki K. et al. Receptor-mediated control of regulatory volume decrease (RVD) and apoptotic volume decrease (AVD) // J. Physiol. 2001. V. 532, Pt. 1. P. 3—16.
 19. Russell J.M. Sodium-potassium-chloride cotransport // Physiol. Rev. 2000. V. 80. P. 212—276.
 20. Sward K., Mita M., Wilson D.P. et al. The role of RhoA and Rho-associated kinase in vascular smooth muscle contraction // Curr. Hypertens. Rep. 2003. V. 5 (1). P. 66—72.
 21. Thakali K., Demel S., Fink G. et al. Endothelin-1-induced contraction in veins is independent of hydrogen peroxide // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2005. V. 289. P. 1115—1122.
 22. Thakali K., Davenport L., Fink G.D. et al. Pleiotropic Effects of Hydrogen Peroxide in Arteries and Veins From Normotensive and Hypertensive Rats // Hypertension. 2006. V. 47 (3). P. 482—487.
 23. Wang R. Two's company three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter // The FASEB Journal. 2002. V. 7. P. 1792—1798.
 24. Wolin M., Gupte S., Oeckler R. Superoxide in the vascular system // J. Vas. Res. 2002. V. 39. P. 191—207.
 25. Yang G., Sun X., Wang R. Hydrogen sulfide-induced apoptosis of human aorta smooth muscle cells via the activation of mitogenactivated protein kinases and caspase-3 // FASEB J. 2004. V. 18. P. 1782—1784.
 26. Yang Z., Zheng T., Zhang A. et al. Mechanisms of hydrogen peroxide-induced contraction of rat aorta // Eur. J. Pharmacol. 1998. V. 344. P. 169—181.
 27. Zhao W., Wang R. H(2)S-induced vasorelaxation and underlying cellular and molecular mechanisms // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2002. V. 283. P. 474—480.
 28. Zhao W., Zhang J., Lu Y., Wang R. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener // EMBO J. 2001. V. 20. P. 6008—6016.

Поступила в редакцию 22.04.2011 г.

Утверждена к печати 30.04.2011 г.

Сведения об авторах

С.В. Гусакова — канд. мед. наук, доцент 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).

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

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

Л.В. Смазлий — аспирант кафедры биофизики и функциональной диагностики 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, г. Монреаль).

Для корреспонденции

Гусакова Светлана Валерьевна, тел. (3822) 42-09-54, e-mail: gusacova@yandex.ru