

УДК 612.73:612.261

РОЛЬ ГАЗОВЫХ ПОСРЕДНИКОВ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ГЛАДКИХ МЫШЦ: ВЕРОЯТНЫЕ ЭФФЕКТОРНЫЕ СИСТЕМЫ

Ковалёв И.В.¹, Гусакова С.В.¹, Бирулина Ю.Г.¹, Смаглий Л.В.¹, Медведев М.А.¹,
Орлов С.Н.², Кубышкин А.В.³, Носарев А.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

² Лаборатория Научно-исследовательского центра Университета г. Монреаль, г. Монреаль, Канада

³ Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Методами двойного сахарозного моста и механографии были изучены механизмы влияния газовых посредников: монооксида углерода (CO) и сероводорода (H₂S) на электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток (ГМК) морской свинки и аорты крысы.

Показано, что CO вызывает дозозависимое уменьшение величины сократительного ответа ГМК мочеточника и аорты крысы, а также сокращает амплитуду и длительность плато потенциала действия. На фоне действия биологически активных веществ, агонистов α₁-адрено- и H₁-гистаминергических рецепторов (фенилэфрина и гистамина соответственно), эти эффекты донора CO (CORM II) усиливались. Угнетающее действие CO на параметры сократительной и электрической активности гладких мышц ослаблялось при блокировании калиевых каналов плазмалеммы тетраэтиламмонием (ТЭА) или ингибировании растворимой гуанилациклазы (ODQ [1H-[1,2,4]-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one]). Таким образом, можно утверждать, что оказываемое монооксидом углерода влияние на электрическую и сократительную активность ГМК связано с повышением калиевой проводимости мембраны и (или) активацией растворимой гуанилатциклазы.

В экспериментах с донатором сероводорода (NaHS) было показано, что он оказывает активирующее действие на электрическую и сократительную активность гладких мышц мочеточника, которое обусловлено влиянием на калиевую проводимость мембраны ГМК. Активирующее влияние H₂S на сократительные свойства ГМК мочеточника морской свинки в большей мере подавлялось 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 показал, что вклад калиевой проводимости мембраны ГМК в основном реализуется при больших концентрациях (100 и 1000 мкмоль) донора NaHS. По-видимому, влияние малых концентраций NaHS (10 мкмоль) на амплитуду сокращения ГМК мочеточника осуществляется и через активацию кальциевой компоненты потенциала действия. Показано, что активирующее влияние NaHS в значительной степени определяется вмешательством Na⁺-опосредуемых ионных транспортеров в цАМФ-зависимое угнетение калиевой проводимости мембраны гладкомышечных клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутриклеточная сигнализация, гладкомышечные клетки, газотрансмиттеры.

Введение

Внутриклеточная передача сигналов инициируется, как правило, взаимодействием нейромедиаторов или гормонов (первичных посредников) с рецепторами, локализованными в плазматической мембране. Лиганд-рецепторное взаимодействие индуцирует появление вторичных посредников, которые прямо или

опосредованно регулируют функциональное состояние клеток [1, 2]. Однако в конце прошлого века (Furthgott et al., 1987) был открыт первый газовый посредник – оксид азота и, что много более значимо, принципиально отличный способ трансляции сигналов в клетках, не связанный с лиганд-рецепторным взаимодействием [1]. Группа газовых посредников продолжает увеличиваться и в настоящее время включает, помимо оксида азота (NO), монооксид углерода (CO), сероводород (H₂S) и, возможно, другие газы (NH₃, CH₄ и

✉ Ковалёв Игорь Викторович, тел. 8 (3822) 42-09-54;
e-mail: kovalew@mail.ru

т.д.). Газотрансмиттеры продуцируются практически всеми клетками, что указывает на высокую значимость данных молекул в регуляции жизнедеятельности клеток, тканей и организма в целом [3–6].

Начиная с оксида азота, всем газотрансмиттерам отводят важную роль в регуляции сосудистого тонуса [3, 7, 8]. Иницируя в большинстве случаев молекулярные события, обеспечивающие расслабление сосудов, они резонно близки, как и NO, к статусу вазодилаторов [4, 9]. Другие исследователи считают такое утверждение преждевременным, указывая либо на отсутствие связи между повышением концентрации газов и их релаксирующим действием, либо на противоположные по направленности констрикторные эффекты [10].

Материал и методы

Объектами исследования служили изолированные препараты гладких мышц мочеочника морских свинок и дезнотелизированные гладкомышечные сегменты грудного отдела аорты крысы линии Wistar.

Для одновременной регистрации электрической и сократительной активности гладкомышечных клеток (ГМК) морской свинки применялся метод двойного сахарозного моста. Изучение механического напряжения сегментов ГМК аорты крысы производилось с помощью механографии. В качестве контрольных (100%) служили значения параметров потенциала действия (ПД) (амплитуды пиковых компонент и длительность плато) и амплитуды сокращений ГМК при действии деполяризующего стимула сверхпороговой силы, а в случае механографии – величина сократительного ответа сосудистых сегментов на действие гиперкалиевого раствора (30 ммоль KCl) или фенилэфрина.

Используемые реактивы: блокаторы K^+ -проводимости мембраны: неселективной – тетраэтиламмония

хлорид (ТЭА), кальций-зависимой – харибдотоксин (ХТ), АТФ-чувствительной – глибенкламид (ГБ), потенциал-зависимой – 4-аминопиридин (4-АП); буметанид (ингибитор $Na^+/K^+/2Cl^-$ -котранспортера); гистамин и фенилэфрин (агонисты H_1 -гистамин- и α_1 -адренергических рецепторов соответственно); форсколин (активатор аденилатциклазы); этилизопропиламинорид (EIPA, ингибитор Na^+/H^+ -обменника); ODQ (1H-[1,2,4]-оксидиазол[4,3-а]хинохалин-1-он, ингибитор растворимой гуанилатциклазы). В качестве донора монооксида углерода использовали tricarbonyldichlororuthenium(II)-dimer (CORM II), сероводорода – гидросульфид натрия (NaHS). Все реактивы производства фирмы Sigma-Aldrich (США).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы SPSS Statistics 17.0 for Windows. Фактические данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Для проверки гипотезы об однородности двух независимых выборок использовался U -критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney test), зависимых – T -критерий Уилкоксона (Wilcoxon signed ranks test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Донор CO – CORM II – в экспериментах с гиперкалиевой контрактурой (30 ммоль KCl) в концентрациях 1–1000 мкмоль, как и в случаях с предсокращением гладких мышц аорты крысы фенилэфрином (1 мкмоль), вызывал дозозависимое расслабление сосудистых гладкомышечных сегментов (рис. 1). Аналогичный эффект наблюдался при действии CORM II в концентрациях 1, 10 и 100 мкмоль на гладкомышечные полоски мочеочника: происходило уменьшение величины амплитуды сокращения ГМК, амплитуды и длительности плато ПД.

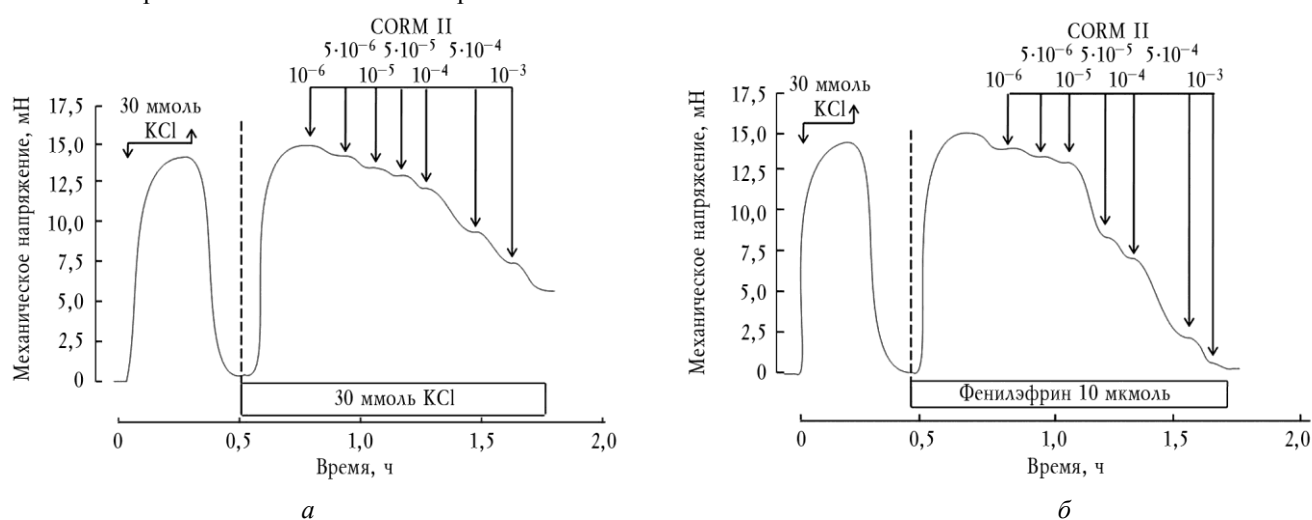


Рис. 1. Влияние CORM II на сокращения гладких мышц, вызванные гиперкалиевым раствором (а) или фенилэфрином (б). Стрелками пока-

Дозозависимое угнетающее влияние СО на электрическую и сократительную активность гладких мышц может быть связано с изменением ионной проводимости мембраны ГМК и (или) с вовлечением одного или нескольких звеньев сети внутриклеточных регуляторных систем [11]. Известно, что характерной чертой сопряжения возбуждения-сокращения в ГМК является использование внеклеточных ионов кальция, усиление входа которых внутрь можно воспроизводить с помощью α_1 - либо H_1 -эргических воздействий. Связываясь со своим рецептором на плазматической мембране гладких мышц, они не только обеспечивают рецептор-управляемый вход ионов кальция в клетку, но и дополнительно активируют С-киназную ветвь кальциевой сигнальной системы [12].

В присутствии фенилэфрина и гистамина CORM II угнетал сократительные свойства как ГМК аорты, так и мочеточника морской свинки достоверно сильнее, чем в их отсутствии. По-видимому, это может быть связано с особенностями влияния на С-киназную ветвь кальциевой регуляции электрической и сократительной активности ГМК. Включение данного внутриклеточного пути передачи сигналов становится дополнительной мишенью для СО и ведет, как правило, к более выраженному угнетению электрической и сократительной активности ГМК.

Повышение калиевой проводимости мембраны ГМК может рассматриваться как один из механизмов реализации внутриклеточных эффектов СО [8, 9, 13, 14]. В экспериментах с использованием ТЭА и других блокаторов калиевой проводимости мембраны гладких мышц CORM II вызывал меньшее снижение амплитуды сокращения, чем при аппликации его без до-

бавления блокатора калиевой проводимости мембраны. Эти данные еще раз подтверждают точку зрения о том, что в гладких мышцах изменения калиевой проводимости, в отличие от других электровозбудимых структур, играют доминирующую роль в реализации различных регуляторных воздействий.

Анализ влияния СО на электрические и сократительные свойства ГМК с использованием селективного ингибитора растворимой гуанилатциклазы (ГЦ) ODQ показал, что важным компонентом эффектов CORM II является его активирующее влияние на ГЦ [15]. Вероятно, активация ГЦ ведет к увеличению образования цГМФ, важного посредника внутриклеточной передачи информации. Один из основных эффекторных механизмов действия цГМФ (ПК-G) – повышение именно калиевой проводимости мембраны ГМК.

Важнейшим отличием влияния сероводорода на электрическую и сократительную активность ГМК было его активирующее действие на амплитуду сокращения и длительность потенциала действия ГМК мочеточника морской свинки и механического напряжения гиперкалиевой контрактуры сегментов аорты крысы. Как уже отмечалось, такая картина ответной реакции может быть связана с вовлечением дополнительных внутриклеточных регуляторных систем и (или) изменением ионной проводимости мембраны.

В наших экспериментах с донатором сероводорода – NaHS – было показано, что характер его влияния на электрическую и сократительную активность ГМК мочеточника сходен с действием блокаторов калиевых каналов: ТЭА, 4-АП и ГБ (рис. 2).

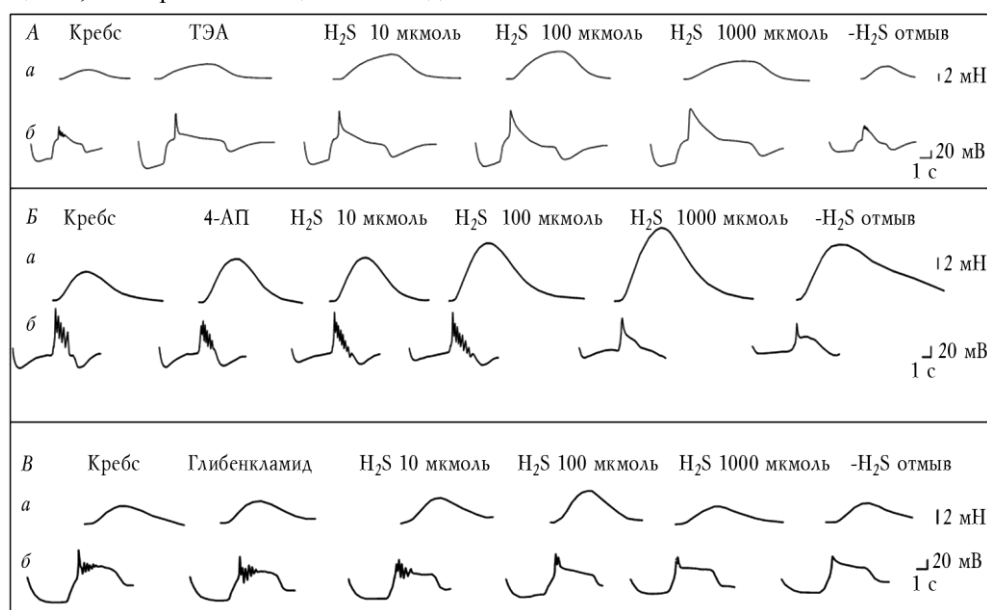


Рис. 2. Влияние сероводорода на сократительную (а) и электрическую активность (б) ГМК мочеточника морской свинки на фоне блокаторов калиевой проводимости мембраны. Справа – калибровочный сигнал и отметка времени

Хотя в литературе обсуждаются данные о вовлечении потенциал-зависимого и АТФ-чувствительного компонентов калиевой проводимости мембраны в его эффекты [14], оказалось, что активирующие влияние сероводорода на сократительные свойства ГМК мочеточника морской свинки в большей мере подавляется при блокировании АТФ-зависимых каналов глибенкламидом.

Анализ влияния NaHS 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 1000 мкмоль) донора NaHS (рис. 3). По-видимому, влияние малых концентраций NaHS (10 мкмоль) на амплитуду сокращения ГМК мочеточника осуществляется и через активацию кальциевой компоненты ПД.

На фоне действия фенилэфрина и гистамина NaHS в концентрациях 10, 100 и 1000 мкмоль оказывал активирующие эффекты на ГМК мочеточника (рис. 4).

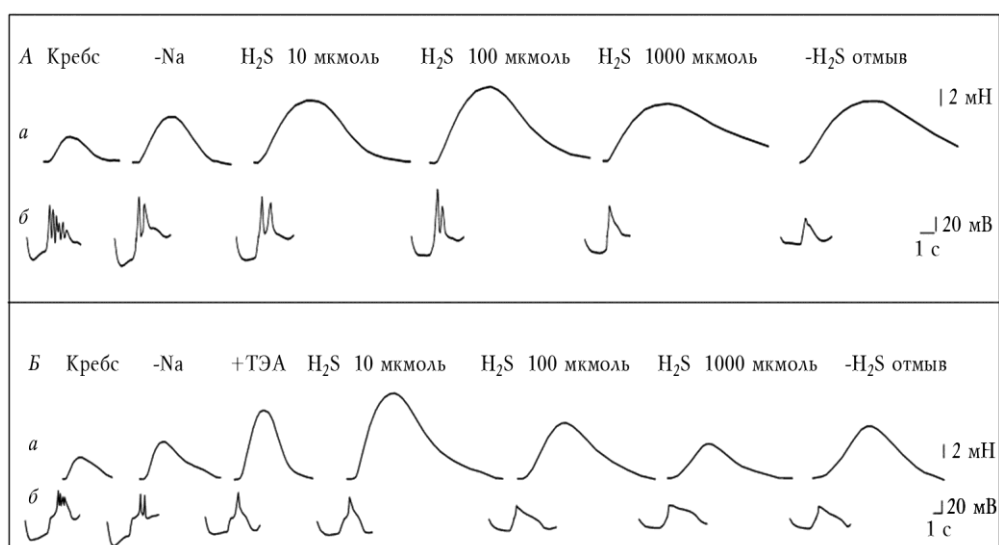


Рис. 3. Влияние сероводорода на сократительную (а) и электрическую активность (а) ГМК мочеточника морской свинки в модифицированных по ионам Na растворах: А – действие NaHS в безнатриевом растворе; Б – тоже, но на фоне ТЭА. Справа – калибровочный сигнал и отметка времени

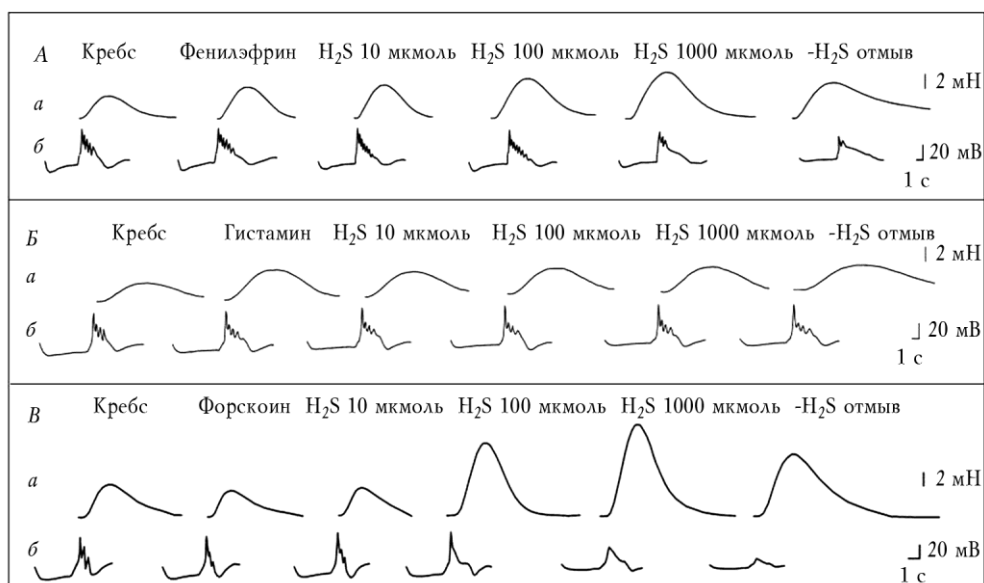


Рис. 4. Влияние сероводорода на сократительную (а) и электрическую активность (б) ГМК мочеточника морской свинки в присутствии биологически активных веществ: А – действие NaHS на фоне гистамина; Б – на фоне фенилэфрина; В – на фоне форсколина. Справа – калибровочный сигнал и отметка времени

Влияние CORM II на параметры электрической и сократительной активности гладких мышц мочеточника морской свинки в присутствии ингибиторов Na^+/H^+ -обменника и $\text{Na}^+,\text{K}^+,\text{2Cl}^-$ -котранспорта

	Исследуемый параметр, %		
	Амплитуда сокращения	Амплитуда ПД	Длительность плато ПД
Контроль, раствор Кребса	100	100	100
+CORM II (100 мкмоль)	85,7 ± 4,6	87,3 ± 5,3	96,7 ± 4,1
+EIPA (1 мкмоль) + CORM II	95,5 ± 3,3*	99,2 ± 3,5*	96,8 ± 3,2
+буметанид (100 мкмоль) + CORM II	93,8 ± 2,9*	97,1 ± 3,4*	103,4 ± 2,5*

* Статистически значимые различия при $p < 0,05$ по сравнению с действием CORM II в отсутствии ингибиторов.

Предсокращение фенилэфрином ГМК аорты крысы приводило к усилению релаксирующих эффектов NaHS по сравнению с действием в гиперкалиевом растворе. Известно, что отличие влияния фенилэфрина и гистамина на ионную проводимость мембраны ГМК мочеточника обусловлено различной степенью воздействия на калиевую (фенилэфрин) и натриевую (гистамин) компоненту потенциала действия. Не исключено, что показанные отличия могут быть связаны с влиянием сероводорода на измененные характеристики ионной проницаемости при действии биологически активных веществ [16].

М.Ф. Шуба и соавт. неоднократно утверждали, что калиевая проводимость мембраны является причиной разнонаправленных механизмов, лежащих в основе регуляции сократительной и электрической активности ГМК [11]. На основании полученных нами данных можно утверждать, что отсутствие релаксирующего эффекта сероводорода в ГМК мочеточника морской свинки может быть связано именно с этим. Если калиевая проводимость мембраны является основной эффекторной системой сигнальных путей, связанных с повышением уровня цАМФ, то форсколин (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 (см. рис. 4) и усилению механического напряжения сегментов аорты крысы.

Наши данные подтверждают участие и натриевой проводимости мембраны ГМК в эффектах газотрансмиттеров. При угнетении процессов, сопряженных с натриевой проводимостью мембраны ГМК (безнатриевые растворы и ингибиторы Na^+/H^+ -обменника и $\text{Na}^+,\text{K}^+,\text{2Cl}^-$ -котранспорта), активирующие эффекты сероводорода и релаксирующее действие монооксида углерода ослаблялись (таблица). Возможно, что действие газотрансмиттеров на ГМК обусловлено не только угнетающим влиянием на калиевую проводи-

мость мембраны, но и непосредственно Na^+ -опосредованным подавлением активирующего эту проводимость фермента, например, аденилатциклазы.

Заключение

Модулирование сократительных свойств гладкомышечных клеток требует детальных знаний о механизмах регуляции развития и поддержания сокращения. В функционирование сигнальных систем, выполняющих в ГМК регуляторную функцию, могут вмешиваться и газовые трансммиттеры. Зависимость между уровнем их содержания в плазме крови и развитием различных заболеваний заставляет считать эти газы важным звеном патогенеза.

Показано, что газотрансмиттеры могут влиять на гладкие мышцы через различные и иногда противоположно направленные механизмы регуляции сокращения. И этот процесс сократительных реакций ГМК обусловлен вмешательством газов в оперирование ион-транспортирующих систем. Полученные результаты являются свидетельством возможного взаимодействия газовых посредников в реализации релаксирующих эффектов как на уровне калиевой проводимости мембраны ГМК, так и других мембранных путей внутриклеточной коммуникации.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (№ 11-04-98073-р_сибирь_а) и ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (ГК № 14.740.11.0932).

Литература

1. Баскаков М.Б., Юсубов М.С. Газовая атака, или Осторожно, газы! // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 6. С. 160–164.
2. Механизмы регуляции функций гладких мышц вторичными посредниками / М.Б. Баскаков, М.А. Медведев, И.В. Ковалев, Л.В. Капилович, Д.В. Загулова. Томск: Гавань, 1996. 154 с.
3. Leffler Ch.W., Parfenova H., Jaggar J.H. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011. V. 301. P. 1–11.

4. Wu L., Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions and pharmacological applications // *Pharmac. Rev.* 2005. V. 57. P. 585–630.
5. Kamoun P. Endogenous production of hydrogen sulfide in mammals // *Amino Acids*. 2004. № 26. P. 243–254.
6. Wagner C.A. Hydrogen sulfide: a new gaseous signal molecule and blood pressure regulator // *Journal of Nephrology*. 2009. V. 22, № 2. P. 173–176.
7. 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.
8. Peers Ch., Dallas M.L., Scragg J.L. Ion channels as effectors in carbon monoxide signaling // *Comm. Integ. Biol.* 2009. V. 2. P. 241–242.
9. Wilkinson W.J., Kemp P.G. Carbon monoxide: an emerging regulator of ion channels // *J. Physiol.* 2011. V. 589, № 13. P. 3055–3062.
10. 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.
11. Шуба М.Ф., Бурый В.А. Мембранные механизмы возбуждения гладкомышечных клеток // *Физиол. журн.* 1984. Т. 30, № 5. С. 545–559.
12. Ковалев 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.
13. Jaggar J.H., Parfenova H., Liu J. et al. Heme is a carbon monoxide receptor for large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels // *Circ. Res.* 2007. V. 97. P. 805–812.
14. Tang 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.
15. Cocceani F., Kelsey L., Seidlitz E. Carbon monoxide-induced relaxation of the ductus arteriosus in the lamb: evidence against the prime role of guanylyl cyclase // *Br. J. Pharmacol.* 1996. V. 118. P. 1689–1696.
16. Гусакова С.В., Баскаков М.Б., Ковалев И.В. и др. Влияние сероводорода на сократительную активность гладкомышечных клеток аорты крысы // *Бюл. сиб. медицины*. 2010. Т. 9, № 6. С. 12–17.

Поступила в редакцию 01.11.2014 г.

Утверждена к печати 12.11.2014 г.

Ковалёв Игорь Викторович (✉) – д-р мед. наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики СибГМУ (г. Томск).

Гусакова Светлана Валерьевна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой биофизики и функциональной диагностики СибГМУ (г. Томск).

Бирулина Юлия Георгиевна – аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Смаглий Людмила Вячеславовна – канд. мед. наук, СибГМУ (г. Томск).

Медведев Михаил Андреевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой нормальной физиологии СибГМУ (г. Томск).

Орлов Сергей Николаевич – д-р биол. наук, профессор, Лаборатория Научно-исследовательского центра Университета г. Монреаль (Канада).

Кубышкин Анатолий Владимирович – д-р мед. наук, зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии Крымского ГМУ им. С.И. Георгиевского (г. Симферополь).

Носарев Алексей Валерьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики СибГМУ (г. Томск).

✉ **Ковалёв Игорь Викторович**, тел. 8 (3822) 42-09-54; e-mail: kovalew@mail.ru

THE ROLE OF GASOTRANSMITTERS IN REGULATING OF THE FUNCTIONS OF SMOOTH MUSCLES: THE POSSIBLE EFFECTOR SYSTEMS

Kovalev I.V.¹, Gusakova S.V.¹, Birulina Yu.G.¹, Smagly L.V.¹, Medvedev M.A.¹, Orlov S.N.², Kubishkin A.V.³, Nosarev A.V.¹

¹ *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

² *Research Center, University of Montreal Hospital (CHUM), Montreal, Canada*

³ *Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russian Federation*

ABSTRACT

Influence of gasotransmitters carbon monoxide (CO) and hydrogen sulfide (H₂S) on the electrical and contractile activities of smooth muscle cells (SMCs) of the guinea pig ureter and rat aorta were studied by methods of double sucrose bridge and mechanography. It has been shown that CO causes a dose-dependent decrease of the contractile response of SMCs of the ureter and rat aorta and also reduces the amplitude and duration of the action potential plateau. Against the background of the action of biological-

ly active substances, agonists α 1-adrenergic and H1-histaminergic receptors (phenylephrine and histamine, respectively), these effects of CO donor (CORM II) were amplified. The inhibitory effect of CO on the parameters of the contractile and electrical activities of smooth muscles is attenuated by blocking potassium channels of plasma membrane with tetraethylammonium (TEA) or inhibition of soluble guanylate cyclase (ODQ [1H-[1,2,4]-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one]). Thus, the effects of carbon monoxide on the electrical and contractile activities of SMCs are associated with an increase potassium conductivity of the membrane or the activation of soluble guanylate cyclase.

In experiments with a donor of hydrogen sulfide (NaHS), it was shown, that it has an activating effect on the electrical and contractile activities of smooth muscles of the guinea pig ureter, which is caused by the action of potassium conductivity of the membrane. Activating effect of H₂S on the contractile properties of SMCs of the guinea pig ureter decreased by blocking ATP-dependent channels with glibenclamide. Analysis of the effect of H₂S on sodium and calcium conductance of the membrane smooth muscles of the ureter using modified sodium-free and TEA-containing Krebs solution showed that the contribution of potassium conductance is mainly sold at high concentrations (100 and 1000 μ mol) donor NaHS. Probably, that the impact of low concentrations of NaHS (10 μ mol) on the amplitude of contractions SMCs of the ureter and performed through the activation of the calcium component of the action potential. It was shown, that activating effect of NaHS determined by involving sodium-dependent ion transporters to cAMP-dependent inhibition of potassium conductance membranes of smooth muscles.

KEY WORDS: intracellular signaling, smooth muscle cells, gasotransmitters.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 139–145

References

1. Baskakov M.B., Jusubov M.S. Gazovaja ataka, ili Ostorozhno, gazy [Gas attack, or Caution, gases]. Byulleten' sibirskoy mediciny – *Bulletin of Siberian Medicine*, 2010, vol. 9, no. 6, pp. 160–164 (in Russian).
2. Baskakov M.B., Medvedev M.A., Kovalev I.V., Kapilevich L.V., Zagulova D.V. *Mehanizmy reguljacji funkcij gladkih myshc vtorichnymi posrednikami* [Mechanisms of regulation of smooth muscles function by the second messengers]. Tomsk, Harbour Publ., 1996. 154 p. (in Russian).
3. Leffler Ch.W., Parfenova H., Jaggar J.H. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2011, vol. 301, pp. 1–11.
4. Wu L., Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions and pharmacological applications. *Pharmac. Rev.*, 2005, vol. 57, pp. 585–630.
5. Kamoun P. Endogenous production of hydrogen sulfide in mammals. *Amino Acids.*, 2004, no. 26, pp. 243–254.
6. Wagner C.A. Hydrogen sulfide: a new gaseous signal molecule and blood pressure regulator. *Journal of Nephrology*, 2009, vol. 22, no. 2, pp. 173–176.
7. 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, no. 237, pp. 527–531.
8. Peers Ch., Dallas M.L., Scragg J.L. Ion channels as effectors in carbon monoxide signaling. *Comm. Integ. Biol.*, 2009, vol. 2, pp. 241–242.
9. Wilkinson W.J., Kemp P.G. Carbon monoxide: an emerging regulator of ion channels. *J. Physiol.*, 2011, vol. 589, no. 13, pp. 3055–3062.
10. 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, vol. 295, pp. 1261–1270.
11. Shuba M.F., Buryj V.A. Membrannyye mehanizmy vobzuzhdenija gladkomyshechnyh kletok [Membrane excitation mechanisms of smooth muscle cells]. *Fiziol. zhurnal*, 1984, vol. 30, no. 5, pp. 545–559 (in Russian).
12. Kovalev I.V., Baskakov M.B., Medvedev M.A. i dr. Miogennyye jeffekty ciklicheskogo guanozinmonofosfata v gladkomyshechnyh kletkah. Rol' proteinkinazy S. [Myogenic effects of cyclic guanosine monophosphate in smooth muscle cells. The role of protein kinase C]. *Ros. fiziol. zhurnal im. Sechenova – Setchenov's Russian Physiological Journal*, 2003, vol. 89, no. 4, pp. 436–446 (in Russian).
13. Jaggar J.H., Parfenova H., Liu J. et al. Heme is a carbon monoxide receptor for large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Circ. Res.*, 2007, vol. 97, pp. 805–812.
14. Tang 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, vol. 68, pp. 1757–1764.
15. Coceani F., Kelsey L., Seidlitz E. Carbon monoxide-induced relaxation of the ductus arteriosus in the lamb: evidence against the prime role of guanylyl cyclase. *Br. J. Pharmacol.*, 1996, vol. 118, pp. 1689–1696.
16. Gusakova S.V., Baskakov M.B., Kovalev I.V. i dr. Vlijanie serovodoroda na sokratitel'nuju aktivnost' gladkomyshechnyh kletok aorty krysy [Influence of the hydrogen sulfide on the contractile smooth muscle activity of the rat aorta]. Byulleten' sibirskoy mediciny – *Bulletin of Siberian Medicine*, 2010, vol. 9, no. 6, pp. 12–17 (in Russian).

Kovalev Igor V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Gusakova Svetlana V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Birulina Yulia G., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Smagly Lyudmila V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Medvedev Mikhail A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Orlov Sergey N., Research Center, University of Montreal Hospital (CHUM), Montreal, Canada.

Kubishkin Anatoliy V., Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russian Federation.

Nosarev Aleksey V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Kovalev Igor V.**, Ph. +7 (3822) 42-09-54; e-mail: kovalew@mail.ru