

## МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ НА ПРОЦЕССЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ И СОКРАТИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ ГЛАДКИХ МЫШЦ

Ковалев И.В., Бирулина Ю.Г., Гусакова С.В., Смаглий Л.В., Петрова И.В.,  
Носарев А.В., Медведев М.А., Орлов С.Н.

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,

Московский тракт, 2, г. Томск, 634050, РФ; e-mail: kovalew@mail.ru

Поступила в редакцию: 01.07.2018.

**Аннотация.** Наряду с традиционными (ионы кальция, циклические нуклеотиды, продукты распада фосфоинозитидов и протеинкиназа С) механизмами регуляции сократительной функции гладкомышечных клеток (ГМК), все чаще рассматривается возможность участия в этом процессе газотрансмиттеров (NO, H<sub>2</sub>S, CO). Взаимосвязь между уровнем их содержания в плазме крови и развитием различных заболеваний не сопровождается однотипными миотропными ответами и требует изучения механизмов влияния газомедиаторов на ГМК. Методом двойного сахарозного моста изучался вклад Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-обмена, Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>,2Cl<sup>-</sup>-котранспорта в механизмы влияния газотрансмиттеров на электрическую и сократительную активность ГМК мочеочника морской свинки, вызванную электрическим стимулом. Оказалось, что направленность сократительных реакций газотрансмиттеров на фоне безнатриевых растворов или ингибиторов Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-обменника и Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>,2Cl<sup>-</sup>-котранспорта изменяется (NO, CO), либо практически отсутствует (H<sub>2</sub>S).

**Ключевые слова:** сигнальные молекулы, газотрансмиттеры, эффекторные системы регуляции гладких мышц.

Механизмы внутриклеточной трансдукции сигналов, в том числе, обусловленные газовыми посредниками, находятся и будут постоянно находиться в центре научно-исследовательского интереса из-за особого способа проникновения через мембрану [1, 2]. Начиная с оксида азота (NO), ретроградно, но все более активно уделяется вниманию таким соединениям как монооксид углерода (CO) и сероводород (H<sub>2</sub>S) [3, 4]. Если раньше последние рассматривались только с позиции своего токсического воздействия, то сейчас они активно изучаются и как регуляторы различных физиологических параметров [5]. Например, найдена зависимость между уровнем их содержания в плазме крови и развитием различных заболеваний, таких как болезнь Дауна, септический шок, спонтанная гипертензия, болезни Альцгеймера [6].

В сердечно-сосудистой системе CO и H<sub>2</sub>S ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), модулируя MAPK-киназный сигнальный путь, и эффективно расслабляет гладкие мышцы кишечника, интактные и дезэндотелизированные сосудистые сегменты за счет активации либо АТФ-чувствительных, Ca<sup>2+</sup>-зависимых и/или потенциал-зависимых аминопиридин-чувствительных калиевых каналов [7], то далеко не ясен механизм его влияния на другие ГМК.

Соответственно, изучение механизмов влияния газотрансмиттеров 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 позволяют относить исследования в данной области к числу наиболее перспективных.

Целью настоящего исследования стало изучить влияние газотрансмиттеров на механизмы сопряжения возбуждения-сокращения гладкомышечных клеток мочеочника морской свинки.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования служили изолированные гладкомышечные сегменты мочеочника морской свинки длиной 10-12 мм. Каждое измерение электрических и сократительных свойств ГМК проводилось на одном сегменте трехкратно в течение 10-15 сек. 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. 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 (в mM): 120,4 NaCl, 5,9 KCl, 2,5 CaCl<sub>2</sub>, 1,2 MgCl<sub>2</sub>, 5,5 глюкозы, 15 NH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub> [tris(hydroxymethyl)-aminometane] (316,4 мосМ), pH раствора – 7,35-7,40, температура 37±0,1°С.

Используемые реактивы: тетраэтиламмония хлорид, доноры сероводорода (гидросульфид натрия) и монооксида углерода (tricarboxyldichlororuthenium(II)-dimer, CORM-2), ODQ, фенилэфрин, гистамин, форсколин, 4-аминопиридин, глибенкламид, холинхлорид, этилизопропиламилорид, буметанид (все Sigma США).

Фактические данные представлены в виде «среднее  $\pm$  ошибка среднего» ( $X \pm m$ ). 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 Т-критерий Уилкоксона (Wilcoxon matched pairs test).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Донор сероводорода NaHS в концентрации 10, 100 и 1000 мкМ активировал амплитуду сокращения и длительность потенциала действия ГМК мочеточника к 10 минуте воздействия. С увеличением концентрации донора время наступления активирующего влияния снижалось, а амплитуда эффекта нарастала. Максимум активирующего влияния на сокращение регистрировался при действии сероводорода ( $H_2S$ ) в концентрации 1000 мкМ ( $194,7 \pm 20,4$  %;  $n=10$ ,  $p<0,05$ ), однако при этой концентрации к 15-20 минуте действия происходило снижение активирующего влияния на амплитуду сокращения, на фоне снижения амплитуды и исчезновения осцилляций ПД. Длительность потенциала действия продолжала увеличиваться, достигая к 15 минуте  $140,5 \pm 11,6$  % ( $n=10$ ,  $p<0,05$ ) 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.

На фоне 5 мМ ТЭА NaHS в концентрациях 10 и 100 мкМ сохранял активирующее влияние на сокращения ГМК ( $135,6 \pm 6,2$  % и  $158,9 \pm 23,9$  %;  $n=7$ ,  $p<0,05$ ), соответственно, но оно достоверно не отличалось от эффектов в отсутствии ТЭА ( $n=7$ ,  $p<0,05$ ). Достоверного изменения параметров ПД на фоне ТЭА при воздействии всех концентраций сероводорода не отмечалось. Активирующее действие сероводорода на ГМК в присутствии блокатора потенциал-зависимой калиевой проводимости мембраны 4-аминопиридина в концентрации 10 мкМ ослаблялось: увеличение амплитуды сокращения к 10 минуте составило  $110,0 \pm 5,7$  % ( $n=8$ ,  $p<0,05$ ), тогда как в его отсутствии  $153,7 \pm 20,7$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ). В концентрациях 100 и 1000 мкМ 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 мкМ) добавление сероводорода (NaHS, 10 мкМ) не приводило к статистически значимым изменениям электрической и сократительной активности ГМК. Повышение концентрации NaHS до 100 мкМ 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 1000 мкМ 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 активирующие влияние только низких концентраций NaHS (10 мкМ). При более высоких концентрациях (100 и 1000 мкМ) активирующее влияние сероводорода на предобработанные ТЭА и 4-аминопиридином ГМК мочеточника хоть и сохранялось, но достоверно снижалось, и даже изменялось на противоположный на фоне глибенкламида.

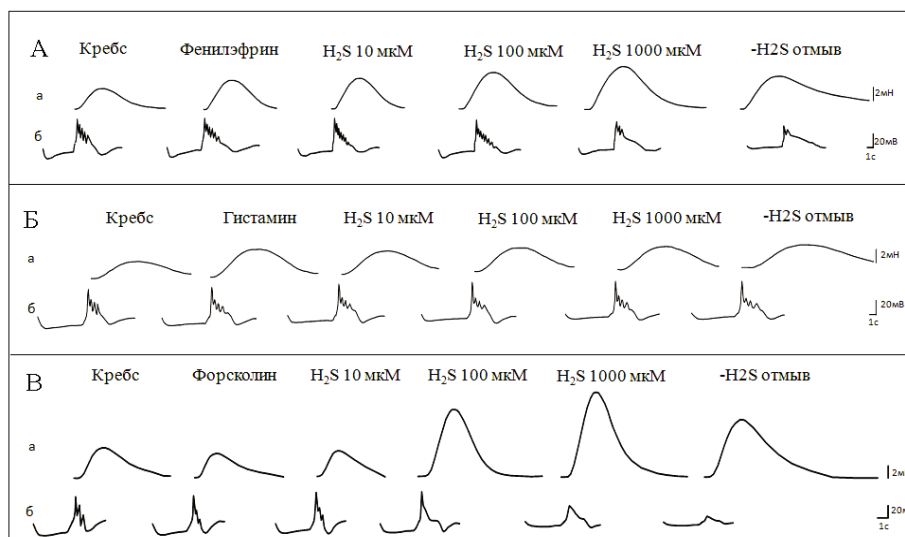
Для изучения кальциевой компоненты ПД ГМК мочеточника в качестве мишени для сероводорода использовался раствор с эквимоллярным замещением натрия хлорида на холинхлорид. Добавление в безнатриевый раствор 5 мМ ТЭА привело к еще большей активации сократительной активности ГМК ( $288,2 \pm 36,4$  %;  $n=9$ ,  $p<0,05$ ). Донор сероводорода в концентрации 10 мкМ 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 1000 мкМ NaHS амплитуда сокращения снижалась до  $53,7 \pm 6,4$  % и  $31,2 \pm 6,4$  % ( $n=9$ ,  $p<0,05$ ), соответственно.

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

Дополнительное повышение концентрации внутриклеточного кальция можно производить с помощью биологически-активных веществ (БАВ), в частности фенилэфрина и гистамина.

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. 1А). На фоне действия фенилэфрина NaHS на всем диапазоне концентраций сохранял активирующее влияние на амплитуду сокращения ГМК, однако этот эффект был ниже, чем в отсутствии  $\alpha_1$ -адреномиметика. Амплитуда сокращения при действии 10 мкМ NaHS увеличивалась до  $122,1 \pm 5,1$  % ( $n=10$ ,  $p<0,05$ ), 100 мкМ – до  $152,5 \pm 9,3$  % ( $n=10$ ,  $p<0,05$ ), 1000 мкМ –  $164,5 \pm 14,1$  % ( $n=10$ ,  $p<0,05$ ), 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. 1Б). Амплитуда сокращения к 10-ой минуте воздействия 10 мкМ 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.



**Рисунок 1.** Влияние сероводорода на сократительную (а) и электрическую (б) активность ГМК мочеточника морской свинки на фоне гистамина (А), фенилэфрина (Б), форсколина (В)  
Обозначения: справа – калибровочный сигнал и отметка времени

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

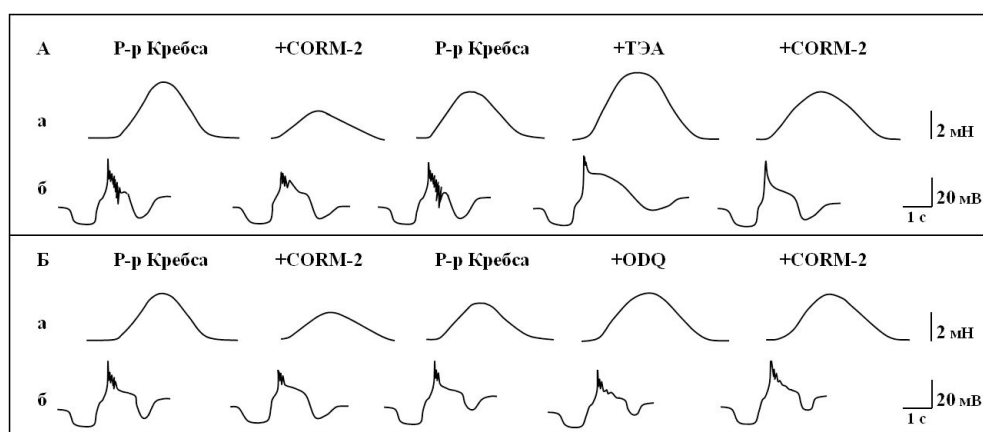
Для изучения роли цАМФ-зависимой сигнальной системы в эффектах сероводорода использовали активатор аденилатциклазы форсколин. Его добавление в концентрации 1 мкМ приводило к ожидаемому угнетению сократительной активности до  $72,2 \pm 9,9$  % ( $n=8$ ,  $p<0,05$ ) и уменьшению длительности плато потенциала 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 (рис. 1В). Сероводород в присутствии форсколина в концентрации 10 мкМ практически не изменял сократительную и электрическую активность ГМК, но в концентрациях 100 и 1000 мкМ вызывал многократное (3-4 раза) и достоверное увеличение длительности плато ПД и амплитуды сокращения.

Удаляя ионы натрия из окружающей среды, либо ингибируя оперирование  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника и  $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорта, можно убедиться в участии градиентобразующего влияния ионов натрия на эффекты сероводорода. Нами было показано, что на фоне угнетения активности селективными ингибиторами  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника (этилизпропиламинилорид) и  $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорта (буметанид) влияние сероводорода на параметры электрической и сократительной активности ГМК мочеточника практически отсутствовало.

Добавление донора CO – CORM-2 в диапазоне концентраций 1-100 мкМ в перфузионный раствор в течение 30 минут не изменяло исходные МН и МП гладкомышечных полосок мочеточника. Однако присутствие CORM-2 в концентрации 1 мкМ в растворе Кребса вызывало слабое снижение вызванной амплитуды сокращения. К 10-ой минуте аппликации CORM-2 сократительная активность ГМК мочеточника морской свинки достигала  $98,6 \pm 5,0$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ). При этом происходило снижение амплитуды и длительности плато ПД до  $89,0 \pm 5,9$  % и  $96,7 \pm 2,3$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), соответственно, от контрольных значений. Увеличение концентрации CORM-2 до 10 мкМ приводило к дальнейшему снижению амплитуды сокращения гладкомышечных полосок до  $86,5 \pm 9,7$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ); снижение амплитуды ПД к 10-ой минуте составило  $88,9 \pm 4,2$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), при этом длительность плато ПД уменьшилась до  $91,7 \pm 6,0$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ). При добавлении CORM-2 в концентрации 10 мкМ к 10-ой минуте наблюдали дальнейшее снижение амплитуды сокращения до  $81,5 \pm 3,0$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), амплитуда потенциала действия составила  $87,3 \pm 1,9$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), а длительность плато ПД уменьшилась до  $90,7 \pm 3,2$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), по сравнению с контрольными значениями в нормальном растворе Кребса.

Для изучения влияния монооксида углерода на проницаемость мембраны гладкомышечных клеток для ионов калия использовали неизбирательный блокатор калиевых каналов тетраэтиламония хлорид (ТЭА). Само добавление 5 мМ ТЭА в раствор Кребса вызывало увеличение амплитуды сокращения ГМК до  $135,7 \pm 8,1$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ) и длительности ПД до  $115,5 \pm 7,4$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), по сравнению с контрольными значениями в нормальном растворе Кребса. На фоне ТЭА CORM-2 в концентрации 10 мкМ вызывал снижение амплитуды сокращения до  $87,0 \pm 10,8$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), амплитуды и длительности плато ПД до  $91,7 \pm 6,4$  %,  $93,4 \pm 7,5$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), соответственно (рис. 2А).

Для исследования роли цГМФ-опосредованного сигнального пути в реализации эффектов CO использовали селективный ингибитор гуанилатциклазы 1Н-[1,2,4]-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one (ODQ). Добавление ODQ в концентрации 1 мкМ в раствор Кребса значимо не влияло на электрические и сократительные свойства ГМК мочеточника. После 10-минутной предобработки ODQ (1 мкМ) добавление 10 мкМ CORM-2 (рис. 2Б) вызывало снижение амплитуды сокращения гладких мышц до  $90,9 \pm 4,2$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), амплитуда и длительность плато ПД составляли  $97,2 \pm 10,3$  % и  $99,7 \pm 10,0$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), соответственно.



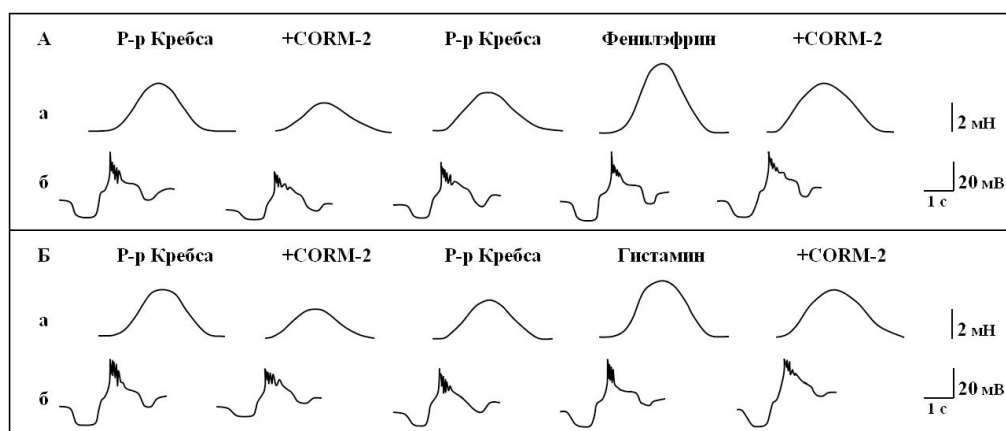
**Рисунок 2.** Влияние монооксида углерода на сократительную (а) и электрическую (б) активность гладкомышечных клеток мочеточника морской свинки на фоне действия 5 мМ ТЭА (А) и 1 мкМ ODQ (Б). Остальные обозначения как на рисунке 1

Добавление 10 мкМ  $\alpha_1$ -адреномиметика фенилэфрина в раствор Кребса приводило к увеличению амплитуды сокращения гладких мышц мочеточника до  $140,7 \pm 8,1$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), при этом амплитуда ПД составляла  $90,4 \pm 4,6$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), длительность плато ПД увеличивалась до  $107,7 \pm 6,8$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ) по сравнению с контрольными значениями. Сходный активирующий эффект регистрировался в присутствии 10 мкМ гистамина – активатора  $H_1$ -гистаминергических рецепторов: амплитуда сокращения гладких мышц мочеточника возрастала до  $125,2 \pm 10,3$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ), амплитуда ПД и длительность плато ПД составили  $111,2 \pm 2,6$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ) и  $147,4 \pm 11,2$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ) соответственно (рис. 3). На фоне действия фенилэфрина амплитуда сокращений, потенциала действия и длительность плато ПД на 10 минуте аппликации CORM-2 (10 мкМ) составили  $85,6 \pm 5,9$  %,  $90,0 \pm 5,7$  %,  $94,0 \pm 6,9$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ) соответственно от контрольных значений. На фоне действия гистамина амплитуда сокращений, потенциала действия и длительность плато ПД на 10 минуте аппликации CORM-2 (10 мкМ) составили  $86,8 \pm 6,4$  %,  $92,0 \pm 8,5$  %,  $101,7 \pm 9,2$  % ( $n=6$ ,  $p<0,05$ ).

Таким образом, присутствие БАВ достоверно усиливало релаксирующие эффекты донора монооксида углерода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модулирование сократительных свойств гладкомышечных клеток требует детальных знаний о механизмах регуляции развития и поддержания сокращения. К сигнальным системам, выполняющим в клетке регуляторную функцию, относятся и так называемые газовые транмиттеры, среди которых в последнее время большое внимание уделяется сероводороду [6] и монооксиду углерода [4, 8]. При исследовании влияния сероводорода на электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток мочеточника морской свинки было установлено его активирующее действие на амплитуду сокращения и длительность потенциала действия. Как уже говорилось, такая картина ответной реакции может быть связана с вовлечением внутриклеточных регуляторных систем и/или ионной проводимости мембраны.



**Рисунок 3.** Влияние монооксида углерода на сократительную (а) и электрическую (б) ГМК мочеточника морской свинки в присутствии биологически активных веществ: фенилэфрина (А) и гистамина (Б). Остальные обозначения как на рисунке 1

В наших экспериментах с донатором сероводорода было 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 потенциал-зависимого и АТФ-чувствительного компонентов калиевой проводимости мембраны в этот эффект [9], оказалось, что активирующие влияние сероводорода на сократительные свойства ГМК мочеточника морской свинки в большей мере подавляется при блокировании АТФ-зависимых каналов глибенкламидом.

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.

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 1000 мкМ) донора NaHS. По-видимому, влияние малых концентраций NaHS (10 мкМ) 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 обусловлены различной степенью воздействия на калиевую (фенилэфрин) и натриевую (гистамин) компоненту ПД. Не исключено, что показанные отличия могут быть связаны с влиянием сероводорода на измененные характеристики ионной проницаемости при действии БАВ.

Наши 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 активирующие действие сероводорода на амплитуду сокращения и длительность ПД мочеточника обусловлено не только угнетающим влиянием на калиевую проводимость мембраны, но и непосредственно с  $\text{Na}^+$ -опосредованным подавлением активирующего эту проводимость фермента, например, аденилатциклазы.

Дозозависимое влияние СО на электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток мочеточника морской свинки связано с изменением ионной проводимости мембраны гладких мышц и/или с вовлечением одного или нескольких звеньев сети внутриклеточных регуляторных систем. В присутствии фенилэфрина и гистамина сохранялся угнетающий эффект CORM-2 на электрические и сократительные свойства ГМК мочеточника морской свинки.

В экспериментах с использованием с ТЭА донор СО вызывал снижение амплитуды сокращения, амплитуды и длительности плато ПД. При этом угнетающий эффект его был достоверно ниже, чем при аппликации CORM-2 без добавления 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 мочеточника морской свинки с использованием селективного ингибитора растворимой гуанилатциклазы ODQ показал, что важным компонентом угнетающего эффекта CORM-2 является его активирующее влияние на гуанилатциклазу. Возможно, активация ГЦ ведет к увеличению образования цГМФ, являющегося одним из важных посредников внутриклеточной передачи информации. Одним из основных эффекторных механизмов действия цГМФ (ПК G) является повышение именно калиевой проводимости мембраны гладкомышечных клеток.

#### **Список литературы / References:**

1. Szabo C. Hydrogen sulfide and its therapeutic potential. *Nature Reviews*, 2007, vol. 6, pp. 917-935.
2. 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.
3. Wagner C.A. Hydrogen sulfide: a new gaseous signal molecule and blood pressure regulator. *Journal of Nephrology*, 2009, vol. 22 (2), pp. 173-176.
4. Heinemann S.H., Hoshi T., Westerhausen M., Schiller A. Carbon monoxide – physiology, detection and controlled release. *Chem. Commun.*, 2014, vol. 50, pp. 3644-3660.
5. Гусакова С.В., Ковалев И.В., Бирулина Ю.Г., Смаглий Л.В., Петрова И.В., Носарев А.В., Алейник А.Н., Орлов С.Н. Влияние монооксида углерода и сероводорода на трансмембранный ионный транспорт. *Биофизика*, 2017, т. 62, вып. 2, с. 290-297. [Gusakova S.V., Kovalev I.V., Birulina Yu.G., Smagliy L.V., Petrova I.V., Nosarev A.V., Aleinyk A.N., Orlov S.N. The Effects of Carbon Monoxide and Hydrogen Sulfide on Transmembrane Ion Transport. *Biofizika*, 2017, vol. 62, no. 2, pp. 290-297. (In Russ.)]
6. Polhemus D.J., Lefer D.J. Emergence of Hydrogen Sulfide as an Endogenous Gaseous Signaling Molecule in Cardiovascular Disease. *Circ. Res.*, 2014, vol. 114, pp. 730-737.
7. Ковалев И.В., Гусакова С.В., Бирулина Ю.Г., Смаглий Л.В., Медведев М.А., Орлов С.Н., Кубышкин А.В., Носарев А.В. Роль газовых посредников в регуляции функций гладких мышц: вероятные эффекторные системы.

*Бюллетень сибирской медицины*, 2014, т. 13, № 6, с. 139-145. [Kovalev I.V., Gusakova S.V., Birulina Yu.G., Smagly L.V., Medvedev M.A., Orlov S.N., Kubishkin A.V., Nosarev A.V. The role of gasotransmitters in regulating of the functions of smooth muscles: the possible effector systems. *Byulleten' sibirskoj mediciny*, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 139-145. (In Russ.)]

8. Wilkinson W.J., Kemp P.G. Carbon monoxide: an emerging regulator of ion channels. *J. Physiol.*, 2011, vol. 589, no. 13, pp. 3055-3062.

9. Tang G. Direct stimulation of KATP channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells. *Mol. Pharmacol.*, 2005, vol. 68, pp. 1757-1764.

#### MECHANISMS OF THE ACTION OF GASOTRANSMITTERS ON THE PROCESSES OF REGULATION OF THE ELECTRICAL AND CONTRACTILE ACTIVITY OF SMOOTH MUSCLES

Kovalev I.V., Birulina Yu.G., Gusakova S.V., Smagly L.V., Petrova I.V., Nosarev A.V., Medvedev M.A., Orlov S.N.

Siberian State Medical University

*Moscovskiy trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia; e-mail: kovalew@mail.ru*

**Abstract.** Along with the traditional mechanisms (calcium ions, cyclic nucleotides, decay products of phosphoinositides and protein kinase C), the mechanisms of regulation of the contractile function of smooth muscle cells (SMC) are increasingly being considered for the possibility of participation in this process of gasotransmitters (NO, H<sub>2</sub>S, CO). The relationship between the level of their content in the blood plasma and the development of various diseases is not accompanied by the same type of mitotropic responses and requires studying the mechanisms of the influence of gasomediators on the SMC. The contribution of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange, Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>,2Cl<sup>-</sup>-cotransport to the mechanisms of the effect of gasotransmitters on the electrical and contractile activity of the SMC of the guinea pig ureter caused by an electrical stimulus was studied using the double sucrose bridge method. It turned out that the orientation of the contractile reactions of gasotransmitters against the background of non-sodium solutions or inhibitors of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup>-cotransport varies (NO, CO) or practically disappear (H<sub>2</sub>S).

**Key words:** *signaling molecules, gasotransmitters, effector systems of smooth muscles.*