

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 612.015.31:616.12-008.331.1-092.9

## Роль $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $2\text{Cl}^-$ -котранспорта в $\text{H}_2\text{S}$ -опосредованной регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток легочной артерии крыс

А. В. Носарев<sup>1,2</sup>, Ю. Г. Бирулина<sup>1</sup>, И. В. Ковалев<sup>1</sup>,  
Л. В. Смаглий<sup>1</sup>, С. В. Гусакова<sup>1</sup>, И. В. Петрова<sup>1</sup>,  
В. С. Рыдченко<sup>1</sup>, В. А. Поливщикова<sup>1</sup>, М. А. Медведев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Россия

### Контактная информация:

Носарев Алексей Валерьевич,  
ФГБОУ ВО СибГМУ  
Минздрава России,  
Московский тракт, д. 2/7,  
Томск, Россия, 634050.  
Тел.: +7(3822)90–11–01.  
E-mail: avnosarev@yandex.ru

Статья поступила в редакцию  
03.05.17 и принята к печати 05.06.17.

### Резюме

**Введение.** Сероводород ( $\text{H}_2\text{S}$ ) является представителем группы газовых посредников, которые участвуют в регуляции большого числа клеточных функций, а также может выступать патологическим звеном в развитии сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии. Предполагается, что  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -котранспортер (НКСС) может играть важную роль в повышении сосудистого тонуса в связи с участием хлорных токов в индукции деполяризации мембраны гладкомышечных клеток (ГМК). Допускается, что существующие значительные отличия в механизмах регуляции сократительных свойств сосудов большого и малого кругов кровообращения могут зависеть от механизмов оперирования НКСС, что делает необходимым его изучение в роли мишени и для  $\text{H}_2\text{S}$ . **Материалы и методы.** Механографическим методом было исследовано действие донора  $\text{H}_2\text{S}$  (L-цистеина) на изменение механического напряжения (МН) сегментов легочной артерии (ЛА) крыс WKY и SHR. **Результаты.** На фоне предсокращения сосудистых сегментов крыс линии WKY гиперкалиевым раствором (30 мМ KCl) наблюдалось разнонаправленное действие L-цистеина на МН ГМК ЛА. Буметанид (100 мкМ) подавлял расслабляющее влияние L-цистеина на интактные и деэндотелизированные сосудистые сегменты, но не влиял на его констрикторные эффекты. При действии на ГМК ЛА крыс линии SHR с сохраненным эндотелием L-цистеин оказывал констрикторное действие, тогда как на деэндотелизированные сегменты — релаксирующее.

**Ключевые слова:** гладкомышечные клетки, легочная артерия,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -котранспорт, сероводород

Для цитирования: Носарев А. В., Бирулина Ю. Г., Ковалев И. В., Смаглий Л. В., Гусакова С. В., Петрова И. В., Рыдченко В. С., Поливщикова В. А., Медведев М. А. Роль  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -котранспорта в  $\text{H}_2\text{S}$ -опосредованной регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток легочной артерии крыс. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):395–402. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-395-402

## The role of $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $2\text{Cl}^-$ -cotransport in the $\text{H}_2\text{S}$ -dependent regulation of contractile activity of smooth muscle cells from rat pulmonary artery

A. V. Nosarev<sup>1,2</sup>, Yu. G. Birulina<sup>1</sup>, I. V. Kovalev<sup>1</sup>,  
L. V. Smaglii<sup>1</sup>, S. V. Gusakova<sup>1</sup>, I. V. Petrova<sup>1</sup>,  
V. S. Rydchenko<sup>1</sup>, V. A. Polivshchikova<sup>1</sup>, M. A. Medvedev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup> Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

### Corresponding author:

Alexey V. Nosarev,  
Siberian State Medical University,  
2/7 Moskovskii trakt, Tomsk,  
634050 Russia.  
Phone: +7(3822)90-11-01.  
E-mail: avnosarev@yandex.ru

Received 3 May 2017;  
accepted 5 June 2017.

### Abstract

**Objective.** Hydrogen sulfide ( $\text{H}_2\text{S}$ ) is one of gasotransmitters that participate in the regulation of a large number of cellular functions.  $\text{H}_2\text{S}$  can also act as a pathological link in the development of vascular diseases, in particular hypertension.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -cotransporter (NKCC) might play an important role in vascular tone increasing due to involvement of chloride currents in the depolarization of smooth muscle cell membrane. Significant differences in the regulatory mechanisms of contractile properties of the vessels of systemic and pulmonary circulation might depend on the mechanisms of NKCC. So its role as a target for  $\text{H}_2\text{S}$  requires investigation. **Design and methods.** The changes in mechanical tension of ring segments from pulmonary artery (PA) of WKY and SHR rats under the action of the donor of  $\text{H}_2\text{S}$  (L-cysteine) was studied by organ bath technique. **Results.** L-cysteine caused multidirectional effects on mechanical tension of PA smooth muscle cells from WKY rats precontracted with 30 mM KCl. Bumetanide (100  $\mu\text{M}$ ) suppressed the relaxation but not constriction of the intact and endothelium-denuded vascular segments caused by L-cysteine. In ring segments from PA of SHR rats, L-cysteine potentiated constriction in segments with intact endothelium but caused relaxation in endothelium-denuded segments.

**Key words:** smooth muscle cells, pulmonary artery,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -cotransport, hydrogen sulfide

*For citation:* Nosarev AV, Birulina YuG, Kovalev IV, Smaglii LV, Gusakova SV, Petrova IV, Rydchenko VS, Polivshchikova VA, Medvedev MA. The role of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -cotransport in the  $\text{H}_2\text{S}$ -dependent regulation of contractile activity of smooth muscle cells from rat pulmonary artery. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(5):395-402. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-395-402

### Введение

Сероводород ( $\text{H}_2\text{S}$ ) наряду с другими известными газовыми посредниками (NO, CO) участвует в регуляции большого числа клеточных функций — как при различных физиологических, так и патологических процессах [1–3]. В настоящее время достаточно хорошо изучены механизмы регуляции  $\text{H}_2\text{S}$  механического напряжения (МН) гладких мышц кровеносных сосудов большого круга кровообращения. Согласно имеющимся данным [4–6], одним из основных физиологических эффектов  $\text{H}_2\text{S}$

является его способность вызывать релаксацию гладкомышечных клеток (ГМК), в частности, через  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -,  $\text{K}_{\text{Ca}}$ -,  $\text{K}_v$ -каналы. Несмотря на свидетельства о  $\text{H}_2\text{S}$  как об эффективном релаксанте, есть данные и о его констрикторном действии, причем преимущественно в диапазоне малых концентраций (10–100 мкМ) [2, 7, 8]. Показано, что данный эффект газотрансмиттера обусловлен активацией  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -котранспорта (NKCC) [9, 13]. NKCC способствует увеличению внутриклеточной концентрации ионов хлора, деполяризации мембран

ГМК, сарколема которых обогащена анионными каналами, открытию потенциал-зависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов и сокращению гладких мышц. Именно этот механизм может лежать в основе развития артериальной гипертензии [10–16].

Учитывая способность доноров  $\text{H}_2\text{S}$  модулировать сосудистый тонус, представляется перспективным поиск новых лекарственных средств на основе серосодержащих соединений. Однако необходимо учитывать, что в механизмах регуляции МН сосудов большого и малого кругов кровообращения могут иметь место существенные различия. В связи с этим возникает необходимость детально изучить феноменологию действия  $\text{H}_2\text{S}$  на тонус сосудов малого круга и выявить его эффекторные мишени. Настоящее исследование посвящено изучению роли НКСС в механизмах регуляции МН гладких мышц легочной артерии (ЛА), опосредованных действием  $\text{H}_2\text{S}$ .

### Материалы и методы

Объектом исследования служили интактные и деэндотелизированные гладкомышечные сегменты ЛА крыс-самцов линии Wistar–Kyoto (WKY,  $n = 20$ ) и спонтанно-гипертензивных крыс (SHR,  $n = 12$ ), которых умерщвляли цервикальной дислокацией под глубоким наркозом (Nembutal в дозе 70 мг/кг интраперитонеально). Все манипуляции проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Подготовленные сосудистые сегменты фиксировали в камере установки и отмывали в течение

40–50 минут физиологическим раствором Кребса (содержал в мМ: 120,4 NaCl, 5,9 KCl, 2,5  $\text{CaCl}_2$ , 1,2  $\text{MgCl}_2$ , 5,5 глюкозы, 15 трис-буфер  $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ ) при  $37,0 \pm 0,5$  °C и pH 7,35–7,40. Механическое напряжение гладкомышечных препаратов регистрировали с помощью датчика силы FT10G, который был соединен с 14-битным аналого-цифровым преобразователем (L-791, «Л-КАРД», Россия). Затем сигнал регистрировали и обрабатывали с помощью программного обеспечения L-Graph-II («Л-КАРД», Россия).

В качестве контрольных (100%) параметров служили изменения МН на действие гиперкалиевого раствора Кребса (30 мМ KCl). Используемые реактивы: фенилэфрин (ФЭ), буметанид, L-цистеин (все Sigma Aldrich, США).

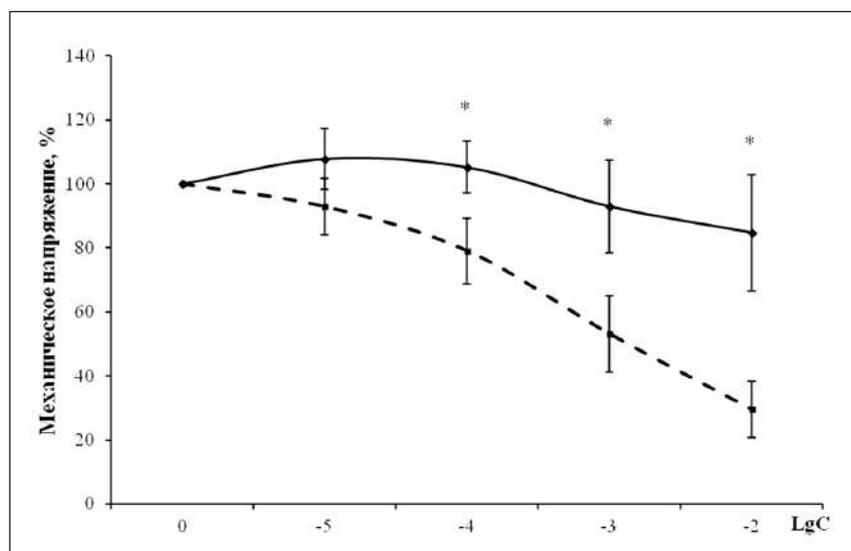
Статистический анализ данных проводили при помощи программы SPSS Statistics 17.0.1 for Windows и непараметрических критериев: U-критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U test) для независимых и t-критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) для зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

*Влияние L-цистеина на механическое напряжение гладких мышц легочной артерии нормотензивных крыс, предсокращенных гиперкалиевым раствором Кребса*

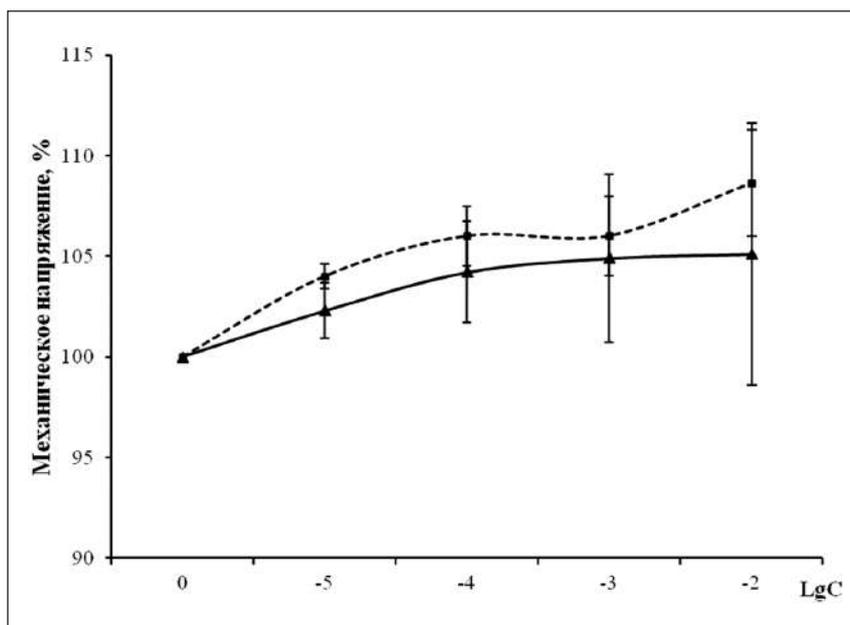
Серосодержащую аминокислоту L-цистеин использовали как донор эндогенного  $\text{H}_2\text{S}$ . На фоне сокращения, вызванного гиперкалиевым раствором

**Рисунок 1. Влияние L-цистеина на механическое напряжение гладких мышц легочной артерии крыс линии WKY, предсокращенных гиперкалиевым раствором Кребса**



**Примечание:** по оси ординат — механическое напряжение (%); по оси абсцисс — десятичный логарифм концентрации L-цистеина; пунктирная линия — деэндотелизированные сегменты; сплошная линия — сегменты с сохраненным эндотелием; \* — значимые различия между сегментами с сохраненным и удаленным эндотелием ( $p < 0,05$ ).

**Рисунок 2.** Влияние L-цистеина на механическое напряжение гладких мышц легочной артерии крыс линии WKY, предсокращенных гиперкалиевым раствором Кребса в присутствии буметанида



**Примечание:** по оси ординат — механическое напряжение (%); по оси абсцисс — десятичный логарифм концентрации L-цистеина; пунктирная линия — деэндотелизированные сегменты; сплошная линия — сегменты с сохраненным эндотелием; \* — значимые различия между сегментами с сохраненным и удаленным эндотелием ( $p < 0,05$ ).

Кребса (KCl, 30 мМ), L-цистеин в концентрациях от 10 мкМ до 10 мМ вызывал снижение МН деэндотелизированных гладкомышечных сегментов ЛА крысы. При добавлении малых концентраций L-цистеина (10 и 100 мкМ) на фоне гиперкалиевого сокращения сегментов с интактным эндотелием наблюдалось увеличение МН, тогда как при добавлении 1 и 10 мМ L-цистеина происходило снижение МН (рис. 1).

Вероятно, малые концентрации (10 мкМ, 100 мкМ) L-цистеина индуцируют сократительные ответы сосудистых ГМК за счет активации НКСС.

Для исследования роли НКСС в механизмах действия L-цистеина на сократительную активность сегментов ЛА крыс использовали селективный ингибитор котранспортера — буметанид. Предобработка буметанидом (100 мкМ) сосудистых сегментов с сохраненным эндотелием в течение 15 минут не устраняла констрикторное действие малых концентраций L-цистеина. К тому же в концентрациях 1 и 10 мМ наблюдалось инвертирование его релаксирующего действия в констрикторное. На фоне буметанида расслабляющее действие L-цистеина во всем диапазоне концентраций (10 мкМ — 10 мМ) на деэндотелизированные гладкомышечные сегменты ЛА сменялось на сократительное (рис. 2).

*Влияние L-цистеина на сократительную активность гладких мышц легочной артерии гипер-*

*тензивных крыс, индуцированную гиперкалиевым раствором Кребса*

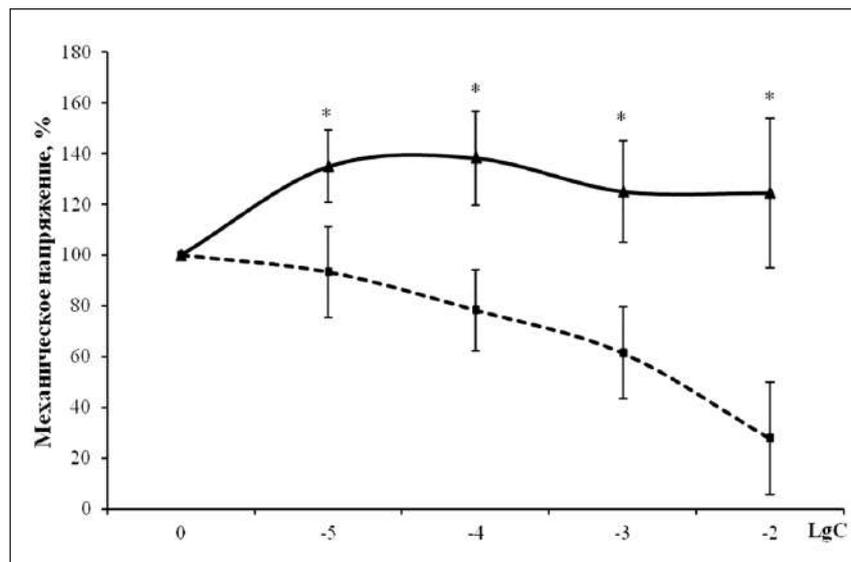
При добавлении L-цистеина на фоне гиперкалиевого сокращения сосудистых сегментов ЛА крыс SHR с сохраненным эндотелием в диапазоне концентраций от 10 мкМ до 10 мМ происходило дозозависимое увеличение их МН. Тогда как деэндотелизированные сегменты, напротив, в ответ на действие L-цистеина (10 мкМ — 10 мМ) демонстрировали расслабление (рис. 3).

Предобработка интактных гладкомышечных сегментов буметанидом (100 мкМ) приводила к инвертированию констрикторного действия донора  $H_2S$ , но усиливала его релаксирующее действие на деэндотелизированные сегменты (рис. 4).

*Влияние L-цистеина на сократительную активность гладких мышц легочной артерии гипертензивных крыс, предсокращенных фенилэфрином*

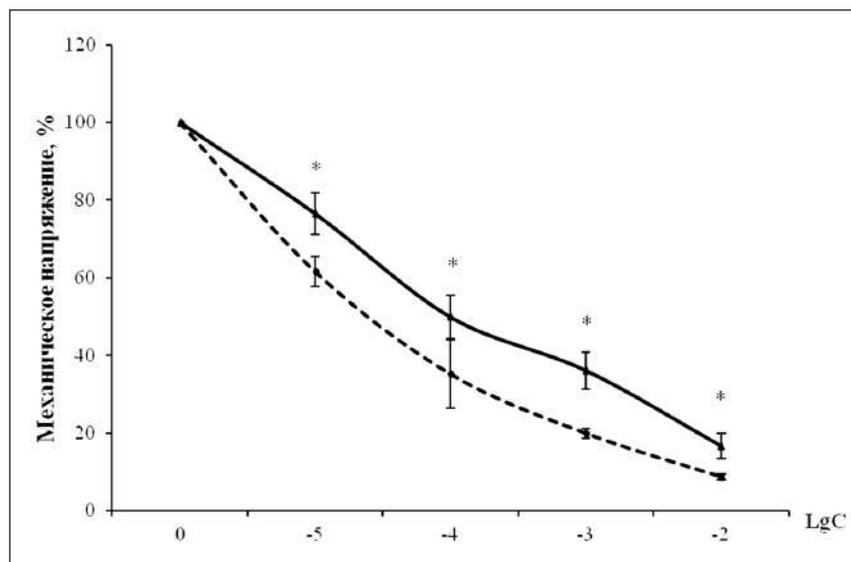
Действие агониста альфа1-адренорецепторов ФЭ (10 мкМ) на сосудистые ГМК приводило к развитию сократительного ответа, по амплитуде сопоставимого с гиперкалиевым сокращением. На фоне ФЭ-индуцированного сокращения добавление L-цистеина (10 мкМ — 10 мМ) оказывало релаксирующее действие на деэндотелизированные сегменты концентраций как в присутствии буметанида, так и без него (рис. 5). При этом наибольшее расслабление сосудистых сегментов происходило в присутствии блокатора НКСС.

**Рисунок 3. Влияние L-цистеина на механическое напряжение гладких мышц легочной артерии крыс линии SHR, предсокращенных гиперкалиевым раствором Кребса**



**Примечание:** по оси ординат — механическое напряжение (%); по оси абсцисс — десятичный логарифм концентрации L-цистеина; пунктирная линия — деэндотелизированные сегменты; сплошная линия — сегменты с сохраненным эндотелием; \* — значимые различия между сегментами с сохраненным и удаленным эндотелием ( $p < 0,05$ ).

**Рисунок 4. Влияние L-цистеина на механическое напряжение гладких мышц легочной артерии крыс линии SHR, предсокращенных гиперкалиевым раствором Кребса в присутствии буметанида**



**Примечание:** по оси ординат — механическое напряжение (%); по оси абсцисс — десятичный логарифм концентрации L-цистеина; пунктирная линия — деэндотелизированные сегменты; сплошная линия — сегменты с сохраненным эндотелием; \* — значимые различия между сегментами с сохраненным и удаленным эндотелием ( $p < 0,05$ ).

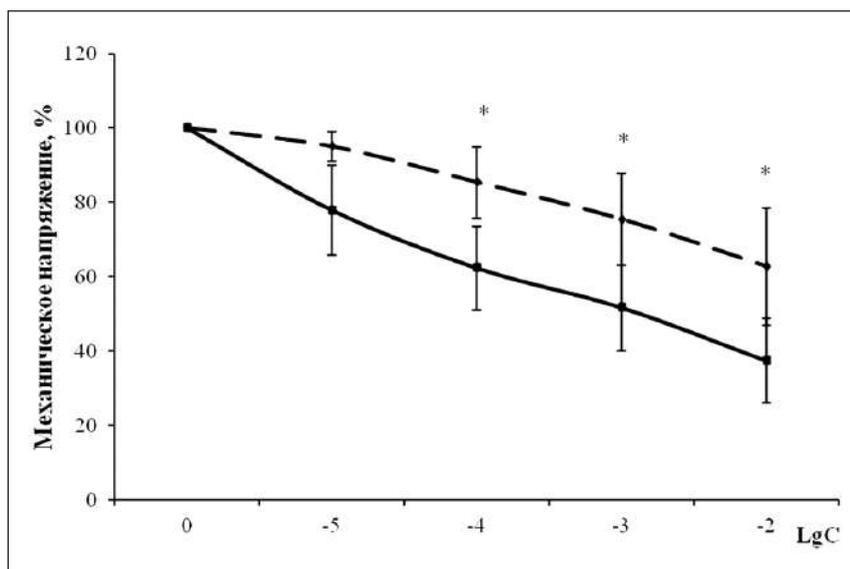
### Обсуждение

В наших исследованиях было установлено разнонаправленное действие донора  $H_2S$  на МН сосудистых сегментов ЛА крыс, которое зависело от концентрации L-цистеина, наличия эндотелия и природы предсокращения.

В экспериментах с нормотензивными крысами при сокращении, вызванном гиперкалиевым раствором Кребса, серосодержащая аминокислота L-цистеин оказывала только релаксирующее

действие на деэндотелизированные сегменты ЛА крыс при всем диапазоне концентраций (10 мкМ — 10 мМ), когда в сосудистых сегментах с сохраненным эндотелием низкие концентрации L-цистеина (10 мкМ, 100 мкМ) оказывали констрикторное действие на гладкомышечные сегменты, которое инвертировалось на релаксирующее при более высоких концентрациях донора  $H_2S$ . Возможно, что L-цистеин, воздействуя на слой эндотелия, снижает выработку релаксирующих факторов и/или выделя-

**Рисунок 5.** Влияние L-цистеина на механическое напряжение гладких мышц легочной артерии крыс линии SHR, предсокращенных фенилэфрином (10 мкМ) в присутствии буметанида



**Примечание:** по оси ординат — механическое напряжение (%); по оси абсцисс — десятичный логарифм концентрации L-цистеина; пунктирная линия — влияние L-цистеина на сокращение, вызванное фенилэфрином (10 мкМ); сплошная линия — то же, но на фоне действия буметанида (100 мкМ); \* — значимые различия ( $p < 0,05$ ).

в концентрациях свыше 500 мкМ вызывало расслабление гладких мышц, не устраняемое буметанидом [2]. Это позволяет предположить, что в малом круге кровообращения механизмы регуляции МН гладких мышц при участии НКСС существенно отличаются от таковых в большом круге кровообращения. В исследованиях с крысами линии SHR сегменты с сохраненным эндотелием на действие L-цистеина отвечали сокращением, а в присутствии блокатора НКСС буметанида в сегментах как с сохраненным, так и с удаленным эндотелием наблюдали релаксирующее влияние донора эндогенного сероводорода. Акар Е. в своих экспериментах на аорте крыс показал, что ингибирование НКСС буметанидом снижает амплитуду сокращений сосудистых сегментов аорты крысы, индуцированных как ФЭ, так и гиперкалиевым раствором Кребса [15]. В наших экспериментах на гипертензивных крысах амплитуда сокращений гладкомышечных сегментов, индуцированных ФЭ, была ниже в присутствии ингибитора НКСС. Имеются сведения о вовлечении котранспорта в патогенез гипертонической болезни: так, генетически модифицированные мыши, имеющие дефектный ген  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -котранспортера (НКСС1<sup>-/-</sup>knockout mice), характеризуются пониженной величиной кровяного давления и снижением тонуса и величины сократительных ответов сегментов сосудистых гладких мышц при действии ФЭ [16]. По-видимому, изменения в работе внутриклеточных систем ГМК ЛА SHR крыс приво-

дят к повышенной чувствительности к действию внутриклеточного  $\text{H}_2\text{S}$  и, возможно, повышенной активности НКСС не только в ГМК, но и в клетках эндотелия, что в свою очередь приводит к инвертированию констрикторного действия сероводорода в высоких концентрациях на вазодилаторное при предобработке буметанидом. Так, артериальная гипертензия у крыс линии SHR развивается вследствие нарушения функции 1–6 генов, участвующих в регуляции тонуса сосудов. Согласно одной из гипотез повышенного артериального давления у крыс линии SHR, существуют наследственные дефекты кальциевых и натриевых ионных каналов, расположенных в мембране ГМК стенки резистивных артерий. Наблюдается увеличенная активность гидропиридиновых каналов наружной клеточной мембраны и рианодиновых рецепторов эндоплазматического ретикулума, что приводит к повышению уровня несвязанного внутриклеточного кальция. Это вызывает увеличение тонуса сосудов и повышение их чувствительности к прессорным стимулам. Экспериментальные данные показывают нарушение взаимодействия между входом  $\text{Ca}^{2+}$  через каналы L-типа и высвобождением его из саркоплазматического ретикулума. Кроме того, для крыс линии SHR характерно наследственно обусловленное снижение продукции эндотелиального NO [17].

Выявленные различия влияния донора сероводорода на МН сосудистых сегментов можно связать с различной природой этих сокращений. Увеличе-

ние МН ГМК, вызванное деполяризацией мембраны гиперкалиевым раствором Кребса, обусловлено оперированием только кальций-кальмодулиновой (Са-КМ) ветви кальциевой сигнальной системы. В то же время в индукцию и поддержание сокращения, вызванного ФЭ, вовлечены обе ее ветви: Са-КМ и С-киназная [12]. Это предположение имеет большее значение для нормотензивных крыс. Возможные факторы различий эффектов L-цистеина на МН гладких мышц для гипертензивных крыс определить сложнее. Наряду с этим исследования процессов сопряжения возбуждения и сокращения в ГМК свидетельствуют о наличии дополнительных факторов, влияющих на конечный функциональный ответ гладкой мышцы. Одним из таких факторов является  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$ -котранспорт.

### Заключение

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в изучении механизмов регуляции функций сосудистых гладких мышц, многие вопросы требуют дальнейшего изучения. Полученные данные могут помочь в понимании эффектов эндогенного  $\text{H}_2\text{S}$ , роли НКСС и способствовать поиску подходов фармакологической коррекции патологических состояний сердечно-сосудистой системы.

### Финансирование исследования / Financial support

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (соглашение № 16–34–00419/16, № 16–34–00262/16). / The study is supported by the Russian Foundation of the Fundamental Studies (agreement № 16–34–00419/16, № 16–34–00262/16).

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Гусакова С. В., Ковалев И. В., Смаглий Л. В., Бирулина Ю. Г., Носарев А. В., Петрова И. В. и др. Газовая сигнализация в клетках млекопитающих. Успехи физиол. наук. 2015;46(4):53–73. [Gusakova SV, Kovalev IV, Smaglyi LV, Birulina YG, Nosarev AV, Petrova IV et al. Gas signaling in mammalian cells. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Successes of Physiology Sciences*. 2015;46(4):53–73. In Russian].
2. Смаглий Л. В., Гусакова С. В., Бирулина Ю. Г., Ковалев И. В., Орлов С. Н. Роль сероводорода в объем-зависимых механизмах регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток сосудов. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2015.101(4):441–450. [Smaglyi LV, Gusakova SV, Birulina YG, Kovalev IV, Orlov SN. The role of hydrogen sulfide in volume-dependent mechanisms of regulation of vascular smooth muscle cells contractile activity. *Rossiiskii Fiziologicheskii*

*Zhurnal imeni I. M. Sechenova = Russian Physiology Journal* n. a. I. M. Sechenov. 2015;101(4):441–50. In Russian].

3. Beltowski J. Hydrogen sulfide in pharmacology and medicine. *An Update Pharmacol Rev*. 2015;67(3):647–658.
4. Баскаков М. Б., Гусакова С. В., Желудева А. С., Смаглий Л. В., Ковалев И. В., Вторушина Т. А. и др. Влияние сероводорода на сократительную активность гладкомышечных клеток аорты крысы. Бюлл. сиб. мед. 2010;9(6):12–17. [Baskakov MB, Gusakova SV, Zheludeva AS, Smaglyi LV, Kovalev IV, Vtorushina TA et al. Effect of hydrogen sulfide on the contractile activity of smooth muscle cells from the rat aorta. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2010;9(6):12–17. In Russian].
5. Kimura H. Production and physiological effects of hydrogen sulfide. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(5):783–793.
6. Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol Rev*. 2012;92(2):791–896.
7. Sun Y, Tang CS, Du JB, Jin HF. Hydrogen sulfide and vascular relaxation. *Chin Med J*. 2011;124(22):3816–3825.
8. Di Villa Bianca, Sorrentino ER, Coletta C, Mitidieri E, Rossi A, Vellecco V et al. Hydrogen sulphide induced-dual vascular effect involves arachidonic acid cascade in rat mesenteric arterial bed. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;337(1):59–64.
9. Bucci M, Papapetropoulos A, Vellecco V, Zhou Z, Pyriochou A, Roussos C et al. Hydrogen sulfide is an endogenous inhibitor of phosphodiesterase activity. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2010;30(10):1998–2004.
10. Duan D, Fermini B, Nattel S. Alpha-adrenergic control of volume-regulated  $\text{Cl}^-$  currents in rabbit atrial myocytes. Characterization of a novel ionic regulatory mechanism. *Circ Res*. 1995;77(2):379–393.
11. Zhi L, Ang AD, Zhang H, Moore PK, Bhatia M. Hydrogen sulfide induces the synthesis of proinflammatory cytokines in human monocyte cell line U 937 via the ERK-NF- $\kappa\text{B}$  pathway. *J Leukoc Biol*. 2007;81(5):1322–1332.
12. Ковалев И. В., Баскаков М. Б., Гусакова С. В., Вторушина Т. А., Желудева А. С., Смаглий Л. В. и др. Влияние сероводорода на электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток мочеточника морской свинки. Бюлл. Сиб. Мед. 2012;11(5):51–59. [Kovalyov IV, Baskakov MB, Gusakova SV, Vtorushina TA, Zheludeva AS, Smaglyi LV et al. The effect of hydrogen sulfide on electrical and contractile activity of smooth muscle cells in guinea pig ureter. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;11(5):51–59. doi:http://dx.doi.org/10.20538/1682–0363–2012–11–6] In Russian.
13. Orlov SN, Koltsova SV, Tremblay J, Baskakov MB, Hamet P. NKCC1 and hypertension: role in the regulation of vascular smooth muscle contractions and myogenic tone. *Ann Med*. 2012;44(1): S111–8. doi:10.3109/07853890.2011.653395.
14. Orlov SN, Akimova OA, Koltsova SV, Kapilevich LV, Gusakova SV, Dulin NO. NKCC1 and NKCC2: the pathogenetic role of cation-chloride cotransporters in hypertension. *J Gen Dis*. 2015;2(2):189–196. doi:10.1016/J. Gendis.2015.02.007
15. Akar F, Skinner E, Klein JD, Jena M, Paul RJ, O'Neill WC. Vasoconstrictors and nitrovasodilators reciprocally regulate the  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $2\text{Cl}^-$ -cotransporter in rat aorta. *Am J Physiol*. 1999;276(6 Pt 1):1383–1390.
16. Flagella M, Clarke LL, Miller ML, Erway LC, Giannella RA, Andringa A et al. Mice lacking the basolateral  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $2\text{Cl}^-$ -cotransporter have impaired epithelial chloride secretion and are profoundly deaf. *J Biol Chem*. 1999;274(38):26946–26955.
17. Satoh S, Kreutz R, Wilm C, Ganten D. Augmented agonist-induced  $\text{Ca}^{2+}$ -sensitization of coronary artery contraction in genetically hypertensive rats. Evidence for altered signal transduction in the coronary smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1994;94(4):1397–1403.

**Информация об авторах**

Носарев Алексей Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; профессор кафедры прикладной физики ФГАОУ ВО НИ ТПУ;

Бирулина Юлия Георгиевна — ассистент кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Ковалев Игорь Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Смаглий Людмила Вячеславовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Гусакова Светлана Валерьевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Петрова Ирина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Рыдченко Виктория Сергеевна — аспирант кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Поливщикова Вероника Александровна — студентка VI курса ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Медведев Михаил Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

**Author information**

Alexey V. Nosarev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, Professor, Department of Applied Physics, Tomsk Polytechnic University;

Yulia G. Birulina, PhD in Biological Sciences, Assistant Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University;

Igor V. Kovalev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University;

Liudmila V. Smaglii, MD, PhD, DSc, Assistant Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University;

Svetlana V. Gusakova, MD, PhD, DSc, Head, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University;

Irina V. Petrova, PhD in Biological Sciences, DSc, Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University;

Victoria S. Rydchenko, MD, PhD Student, Siberian State Medical University;

Veronika A. Polivshchikova, Student, Siberian State Medical University;

Mikhail A. Medvedev, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Normal Physiology, Siberian State Medical University.