

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations

© И.Б. Соколова, Г.Т. Иванова, 2022
УДК [616.61-089.87 : 616.127-002]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-88-94

РОЛЬ BK_{Ca} - И IK_{Ca} -КАНАЛОВ В H_2S -ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИЛАТАЦИИ ПИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ КРЫС ПОСЛЕ НЕФРЭКТОМИИ

Ирина Борисовна Соколова¹, Галина Тажимовна Иванова^{2✉}

Лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

¹ SokolovaIB@infran.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7483-1080>

² tazhim@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, приводящей к снижению реактивности артерий на вазоактивные агенты. Показано, что уремия вызывает изменение дилатации артерий различных сосудистых регионов, в том числе и артерий пиальной оболочки головного мозга. Действие сероводорода (H_2S), способного вызывать релаксацию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, в настоящее время рассматривается как возможный путь вазопротекции при различных заболеваниях, в частности, при ХБП. **ЦЕЛЬ:** оценить роль кальций-активируемых калиевых каналов большой (BK_{Ca}) и промежуточной (IK_{Ca}) проводимости в H_2S -индуцированной дилатации пиальных артерий крыс после нефрэктомии. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** У крыс линии Wistar нефрэктомию (НЭ) проводили путем резекции 5/6 массы почечной ткани. Контролем служили ложнооперированные (ЛО) животные. На установке для изучения сосудистого русла в пиальной оболочке головного мозга исследовали реакции пиальных артерий сенсомоторной коры НЭ и ЛО крыс на воздействие H_2S в физиологических условиях и на фоне применения блокаторов BK_{Ca} -каналов – тетраэтиламмония (TEA) и IK_{Ca} -каналов – TRAM-34. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что через 4 мес после НЭ аппликация H_2S приводила к дилатации меньшего количества пиальных артерий (в 1,4–1,7 раза) по сравнению с ЛО крысами. Предварительное воздействие TEA приводило к уменьшению количества пиальных артерий, отвечавших дилатацией на действие H_2S у НЭ и ЛО крыс. На фоне действия TRAM-34 у ЛО крыс количество дилатированных артерий при действии H_2S уменьшилось, а у НЭ крыс – практически не изменялось. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В физиологических условиях дилатация пиальных артерий крыс при действии H_2S реализуется (по крайней мере, частично) посредством активации BK_{Ca} - и IK_{Ca} -каналов мембраны эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Уремия, вызванная нефрэктомией, приводит к нарушению механизма дилатации пиальных артерий, опосредованного активацией IK_{Ca} -каналов, по-видимому, из-за нарушения функций эндотелиальных клеток.

Ключевые слова: нефрэктомия, сероводород, пиальные артерии, BK_{Ca} , IK_{Ca} , TEA, TRAM 34

Для цитирования: Соколова И.Б., Иванова Г.Т. Роль BK_{Ca} - и IK_{Ca} -каналов в H_2S -индуцированной дилатации пиальных артерий крыс после нефрэктомии. *Нефрология* 2022;26(3):88-94. doi: 10.36485/1561-6274-2021-26-3-88-94

THE ROLE OF BK_{Ca} AND IK_{Ca} CHANNELS IN H_2S -INDUCED DILATATION OF PIAL ARTERIES IN RATS AFTER NEPHRECTOMY

Irina B. Sokolova¹, Galina T. Ivanova^{2✉}

Laboratory of Physiology of the Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg, Russia

¹ SokolovaIB@infran.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7483-1080>

² tazhim@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

ABSTRACT

BACKGROUND. Chronic kidney disease (CKD) is accompanied by the development of endothelial dysfunction, leading to a decrease in arterial reactivity to vasoactive agents. Uremia causes a change in the dilatation of arteries in various vascular regions, incl. and arteries of the pial membrane of the brain. The action of hydrogen sulfide (H_2S), which can induce relaxation of smooth muscle cells of blood vessels, is currently considered a possible route of vasoprotection in various diseases, particularly, in CKD. **THE AIM.** To evaluate the role of calcium-activated potassium channels of large (BK_{Ca}) and intermediate (IK_{Ca}) conductance in H_2S -induced dilatation of pial arteries in nephrectomized (NE) rats. **MATERIAL AND METHODS.** In Wistar rats nephrectomy (NE) was performed by resection of 5/6 of the renal tissue mass. Sham-operated (LO) animals served

as control. The reaction of the pial arteries of the sensorimotor cortex of NE and control SO rats to the application of H₂S under physiological conditions and against the background of the use of BKCa channel blockers – tetraethylammonium (TEA) and IKCa – channels – TRAM-34. **RESULTS.** 4 months after NE, the application of H₂S led to the dilatation of a smaller number of pial arteries (1.4 – 1.7 times) compared with SO rats. The preliminary exposure to TEA led to a decrease in the number of pial arteries responding by dilatation to the action of H₂S in NE and SO rats. Against the background of the action of TRAM-34, the number of dilated arteries decreased under the action of H₂S in SO rats, while in NE rats it practically did not change. **CONCLUSION.** Under physiological conditions, dilatation of the pial arteries in rats under the action of H₂S is realized (at least in part) through the activation of the BKCa and IKCa channels of the membrane of endothelial and smooth muscle cells. Uremia, caused by nephrectomy, leads to impairment of the mechanism of dilatation of pial arteries, mediated by activation of calcium-activated potassium channels intermediate conductance apparently due to dysfunction of endothelial cells.

Keywords: nephrectomy, hydrogen sulfide, microcirculation, pial arteries, BKCa, IKCa, TEA, TRAM 34

For citation: Sokolova I.B., Ivanova G.T. The role of BK_{Ca} and IK_{Ca} channels in H₂S-induced dilatation of pial arteries in rats after nephrectomy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(3):88-94. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-88-94

ВВЕДЕНИЕ

Исследование механизмов дилатации церебральных артерий при различных заболеваниях лежит в основе разработки современных лекарственных препаратов для коррекции нарушений мозгового кровотока.

В последние десятилетия рассматривается возможность применения сероводорода как средства кардиопротекции при сердечно-сосудистых заболеваниях [1]. Показано, что H₂S в организме стимулирует антиоксидантную систему [2], регулирует артериальное давление [3], оказывает цитопротекторное действие после ишемии/реперфузии [4] или окислительного стресса [5]. Наиболее важной в терапевтическом аспекте является способность H₂S вызывать релаксацию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов (ГМК) [6–9]. Дилататорный эффект H₂S объясняют его воздействием как на кальциевые каналы ГМК сосудов, так и на АТФ-зависимые калиевые каналы этих клеток [10–12].

Хроническая болезнь почек (ХБП) приводит к накоплению в крови уремических токсинов [13], что способствует развитию эндотелиальной дисфункции [14, 15]. Позднее в сосудистой стенке наблюдаются воспаление, окислительный стресс [16], развивается кальцификация [17]. Сократительный фенотип ГМК изменяется на синтетический: начинается секреция тромбоцитарного фактора роста, щелочного фактора роста фибробластов, усиливающих пролиферацию ГМК [18]. В результате имеют место все составляющие ремоделирования сосудистого русла: повреждение нативных ГМК, их кальцификация, развитие фиброза и гиперплазия интимы [19], что значительно утолщает стенку сосуда, понижая ее эластичность и способность изменять диаметр, и сопровождается модификацией реакций церебральных микрососудов на вазоактивные веще-

ства. Данных о действии H₂S на церебральные артерии в физиологических условиях и при патологии мало, зачастую они противоречивы.

Цель настоящего исследования – оценить участие Ca²⁺-активируемых K⁺-каналов большой (BK_{Ca}) и промежуточной (IK_{Ca}) проводимости в H₂S-индуцируемой дилатации пияльных артерий нефрэктомизированных крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проведена на животных из биокolleкции «Colleкция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, поддержанной программой биоресурсных colleкций ФАНО России. Исследования проводились в соответствии с регламентом, установленным МЗСР РФ № 708н от 23.08.10 «Правила лабораторной практики» и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях, и рекомендациями биоэтической комиссии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Wistar. Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. В начале эксперимента возраст животных составлял 3 мес, масса – 250–280 г. Для проведения исследований крысы были случайным образом распределены на 2 группы: контрольную группу (n = 20) составили ложнооперированные (ЛО) животные, экспериментальную группу (n = 20) – крысы, подвергнутые нефрэктомии (НЭ). В конце эксперимента, через 4 мес после второго этапа НЭ, возраст животных составлял 7 мес, масса 400–500 г, артериальное давление (АД) 117 ± 1.5 мм рт. ст. – у ЛО крыс, 159 ± 3,5 мм рт. ст. – у крыс после НЭ (p=0,000). Все хирургические и эксперименталь-

ные действия были проведены на наркотизированных крысах («Золетил» в дозе 20 мг/кг внутривенно) («Virbac», Франция); эвтаназия проведена путем введения увеличенной дозы Золетила.

Измерение систолического артериального давления манжеточным методом на хвосте у бодрствующих крыс осуществляли перед началом эксперимента и за 1 сут до его окончания. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром «ELEMA» (Швеция). Уровень АД у животного соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Для каждой крысы выполнялись 4–5 замеров АД и рассчитывалось среднее значение трех последующих измерений.

Исследование выполнено на одной из экспериментальных моделей почечной патологии, при которой крысы подвергались хирургическому удалению 5/6 массы ткани почек. Выбор этой модели обусловлен тем, что после НЭ у крыс развивается ХБП, которая приводит к прогрессирующей уремии, сопровождающейся накоплением в крови уремических токсинов. НЭ проводили по следующей схеме [20]: на первом этапе у наркотизированных крыс (тилетамин/золазепам, 0,3 мл) с премедикацией ксилазином (0,05 мл) внутримышечно удаляли 2/3 ткани левой почки, перед удалением почка декапсулировалась для сохранения надпочечников. Второй этап проводили через 1 нед: у наркотизированных животных удаляли полностью правую почку. У ЛО животных проводили все хирургические манипуляции, кроме извлечения почки из брюшной полости и ее повреждения.

Визуализацию и мониторинг микрососудистой сети проводили через 4 мес после нефрэктомии. У наркотизированных животных удаляли теменную кость и твердую мозговую оболочку, тем самым открывая доступ к пиальной оболочке сенсомоторной коры. Поверхность мозга непрерывно орошали раствором Кребса (NaCl – 120,4 мМ, KCl – 5,9 мМ, NaHCO₃ – 15,5 мМ, MgCl₂ – 1,2 мМ, CaCl₂ – 2,5 мМ, NaH₂PO₄ – 1,2 мМ, глюкоза – 11,5 мМ, pH 7,4±0,02) (с температурой +38° С). На протяжении всего эксперимента измеряли среднее артериальное давление инвазивным методом через катетер в бедренной артерии, соединенный с датчиком DTXPlusTM («Argon Critical Care Systems», Сингапур). АД у животных в течение всего эксперимента оставалось примерно на одном уровне. Температуру тела у животных в течение всего опыта поддерживали на уровне 38 °С. Оценку со-

стояния пиальных артерий проводили с помощью оригинальной установки, включающей в себя стереоскопический микроскоп MC-2ZOOM («Микромед», Россия), цветную камеру – видеоокуляр для микроскопа DCM-510 («Scorpetek», Китай) и персональный компьютер, позволяющей фотографировать пиальные артерии. На статических изображениях с помощью компьютерной программы для цитометрии «Photo M» (авторская разработка А. Черниговского, http://www.t_lambda.chat.ru) измеряли диаметры пиальных артерий. В ходе эксперимента у каждого животного было исследовано более 20 сосудов. Диаметры артерий измеряли в стандартных условиях при непрерывном орошении поверхности мозга раствором Кребса и при орошении мозга раствором гидросульфида натрия (NaHS) («Sodium hydrosulfide monohydrate, Sigma-Aldrich», USA) (30 мМ). При растворении в воде NaHS быстро гидролизует с образованием сероводорода (H₂S).

Все исследованные пиальные артерии были разбиты на группы по их исходным диаметрам: 60–80 мкм, 40–60 мкм, 20–40 мкм, менее 20 мкм. О результатах воздействия H₂S судили по количеству сосудов, изменивших свой диаметр, и степени вазодилатации.

С целью выяснения роли BK_{Ca} и IK_{Ca} в формировании дилаторного ответа при воздействии H₂S мы блокировали эти каналы TEA («Tetraethylammonium chloride, Sigma-Aldrich»), 1×10⁻³ М (Sigma-Aldrich) и TRAM 34 (1-[(2-Chlorophenyl)diphenylmethyl]-1H-pyrazole, Sigma-Aldrich), 1×10⁻⁶ М, соответственно, а затем на фоне действия блокаторов проводили аппликацию H₂S на поверхность головного мозга.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета статистических программ «Microsoft Excel 2003» и программы «InStat 3.02» («GraphPad Software Inc.», США). Данные представлены в виде среднего арифметического значения и его ошибки. Сравнение средних данных независимых выборок при нормальном характере распределения вариантов в совокупности данных (выборке) рассчитывали при помощи дисперсионного анализа с последующим попарным сравнением групп согласно критерию Тьюки. При распределении вариантов в выборке, отличном от нормального, при сравнении групп применяли критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением групп согласно критерию Данна. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе НЭ животных мы выявили значительное ухудшение реактивности пиальных артерий при аппликации на поверхность мозга H_2S , обладающего вазодилаторными свойствами. При действии H_2S у НЭ крыс увеличением диаметра ответило в 1,4–1,7 раза меньше артериальных сосудов, чем в ЛО группе (рис. 1), при этом выраженность дилатации сосудов у ЛО крыс была больше, чем у животных после НЭ, однако, сосуды с исходным диаметром 60–80 мкм не различались по степени дилатации у животных разных групп (рис. 2).

На фоне действия блокатора $ВК_{Ca}$ ТЕА как у ЛО, так и у НЭ животных, значительно уменьшилось количество пиальных артерий, ответивших дилатацией на воздействие H_2S , по сравнению с реакцией сосудов на аппликацию H_2S в условиях сохранения активности $ВК_{Ca}$ (рис. 3).

На фоне действия блокатора IK_{Ca} TRAM 34 реакция исследуемых сосудов на H_2S зависела от группы животных: у контрольных ЛО животных количество артерий, ответивших дилатацией на воздействие H_2S , значительно уменьшилось (рис. 4), тогда как у крыс после НЭ осталось примерно таким же, как и при реакции на аппликацию H_2S без применения TRAM 34.

ОБСУЖДЕНИЕ

Регулирование тонуса церебральных артерий – основной механизм поддержания адекватного кровотока в головном мозге. Наряду с

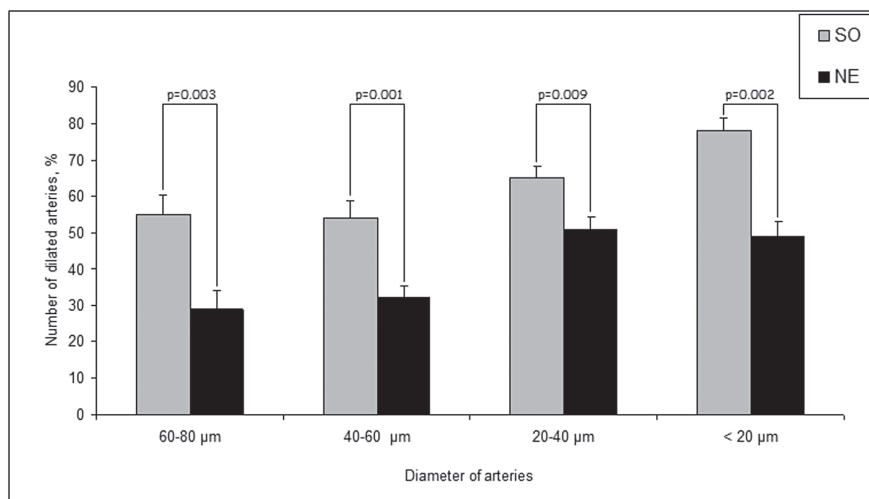


Рисунок 1. Количество пиальных артерий, ответивших дилатацией на воздействие сероводорода. По оси абсцисс – исходный диаметр пиальных артерий; по оси ординат – количество дилатированных микрососудов в ответ на воздействие сероводорода (% от всех сосудов) ($p < 0,05$). Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные животные; NE – животные после нефрэктомии. p – значимость различий между группами ложнооперированных и нефрэктомизированных крыс.

Figure 1. The number of pial arteries responding with dilatation to the application of hydrogen sulfide. The abscissa shows the initial diameter of the pial arteries. The ordinate shows the number of microvessels dilated in response to the application of hydrogen sulfide (% of all vessels). Experimental groups: SO – sham-operated animals; NE – animals after nephrectomy. P – the significance of the differences between the groups of sham-operated and nephrectomized rats.

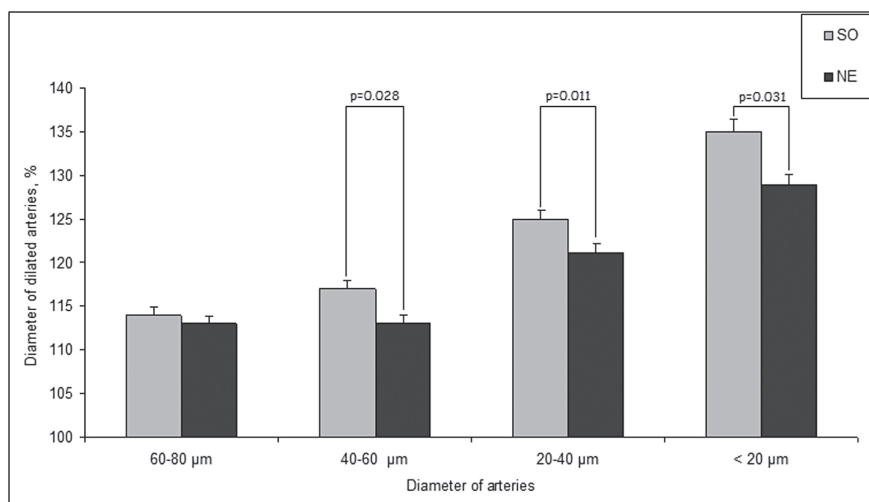


Рисунок 2. Влияние сероводорода на величину дилатации пиальных артерий крыс. По оси абсцисс – исходный диаметр пиальных артерий; по оси ординат – диаметр дилатированных пиальных артерий в ответ на аппликацию сероводорода (% от исходного диаметра, принятого за 100 %). Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные животные; NE – животные после нефрэктомии. p – значимость различий между группами ложнооперированных и нефрэктомизированных крыс.

Figure 2. Influence of hydrogen sulfide on the magnitude of dilatation of pial arteries in rats. The abscissa shows the initial diameter of the pial arteries. The ordinate shows the diameter of the dilated pial arteries in response to the application of hydrogen sulfide (% of the initial diameter taken as 100%). Experimental groups: SO – sham-operated animals; NE – animals after nephrectomy. p – the significance of the differences between the groups of sham-operated and nephrectomized rats.

нейрогенным и гуморальным механизмами, в регуляции сосудистого тонуса значительная роль принадлежит паракринной функции эндотелиальных клеток. Диаметр крупных артерий регулируется в основном за счет оксида азота (NO), секретируемого эндотелиальными клетками

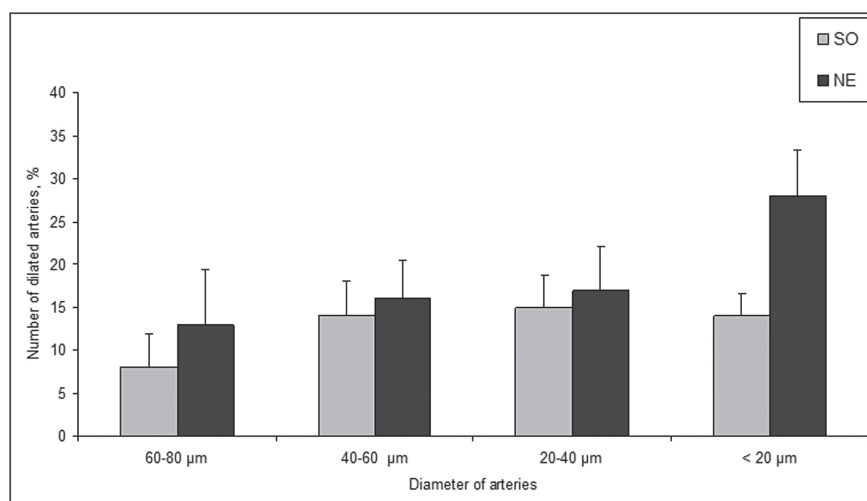


Рисунок 3. Количество пиальных артерий, ответивших дилатацией на воздействие сероводорода в условиях действия блокатора BK_{Ca} ТЭА. По оси абсцисс – исходный диаметр пиальных артерий. По оси ординат – количество дилатированных в ответ на воздействие сероводорода сосудов (% от всех сосудов). Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные животные; NE – животные после нефрэктомии. Значимые различия между группами отсутствовали.

Figure 3. The number of pial arteries responding with dilatation to the application of hydrogen sulfide in the conditions of the action of the BK_{Ca} blocker TEA. The abscissa shows the initial diameter of the pial arteries. The ordinate shows the number of vessels dilated in response to the application of hydrogen sulfide (% of all vessels). Experimental groups: SO – sham-operated animals; NE – animals after nephrectomy. There were no significant differences between the groups.

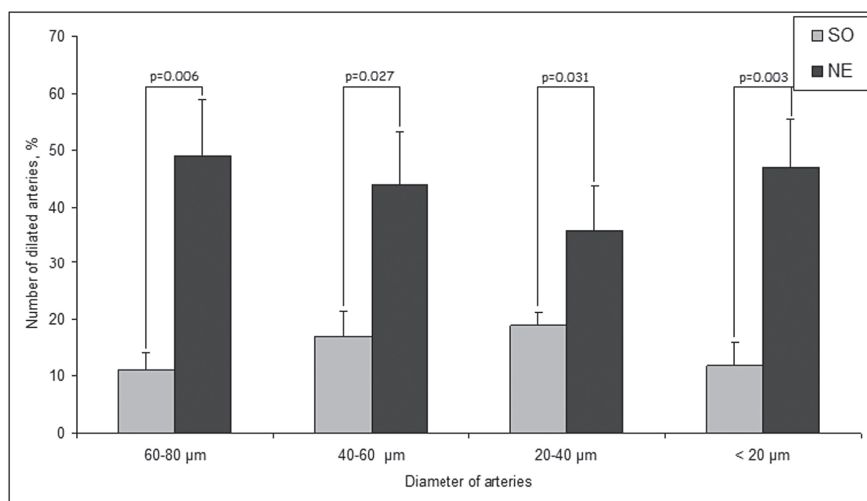


Рисунок 4. Количество пиальных артерий, ответивших дилатацией на воздействие сероводорода в условиях действия блокатора IK_{Ca} TRAM 34. По оси абсцисс – исходный диаметр пиальных артерий; по оси ординат – количество дилатированных сосудов в ответ на воздействие сероводорода (% от всех сосудов). Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные животные; NE – животные после нефрэктомии. p – значимость различий между группами ложнооперированных и нефрэктомизированных крыс. Figure 4. The number of pial arteries responding with dilatation to the application of hydrogen sulfide in the conditions of the action of the IK_{Ca} blocker TRAM 34. The abscissa shows the initial diameter of the pial arteries. The ordinate shows the number of vessels dilated in response to the application of hydrogen sulfide (% of all vessels). Experimental groups: SO – sham-operated animals; NE – animals after nephrectomy. p – the significance of the differences between the groups of sham-operated and nephrectomized rats.

[21]. В мелких артериях эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF) существенно дополняет влияние NO [22]. В ряде работ приводятся данные, доказывающие, что в кровеносных сосудах роль EDHF выполняет H_2S , который гиперполяризует мембрану сосудистых ГМК

артерий и приводит к их дилатации [23]. Нейрогенное, гуморальное или механическое воздействие на эндотелиальные клетки повышает концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} , что, в свою очередь, стимулирует гиперполяризацию мембраны ГМК через открытие SK_{Ca} и IK_{Ca} [24, 25].

В настоящее время широко обсуждается вопрос о эндотелий-зависимом или независимом механизме действия H_2S на ГМК [26]. В ряде работ отмечено, что удаление эндотелия сосудов не оказало существенного влияния на эффект от H_2S [27]. Эндотелий-независимые реакции свидетельствуют о прямом воздействии H_2S на ГМК. С другой стороны – в последние годы появляется все больше свидетельств того, что H_2S и NO имеют перекрывающиеся сигнальные пути трансдукции. H_2S и NO не только влияют на биосинтез друг друга, но также производят новые виды сигнальных молекул посредством химического взаимодействия [28].

Результаты представленного исследования показали, что у контрольных животных формирование дилататорного ответа на воздействие эндогенного сероводорода проходит с участием как BK_{Ca} , так и IK_{Ca} . При этом реализуется как эндотелий-независимый механизм прямого влияния H_2S на ГМК через активацию BK_{Ca} , а также, по литературным данным, АТФ-чувствительных калиевых каналов [7], так и эндотелий-зависимый каскад, вызывающий гиперполяризацию мембраны эндо-

телиальных клеток через активацию IK_{Ca} и последующую вазорелаксацию [29].

Развитие патологических процессов в структуре микрососудистого русла, наблюдаемого после НЭ [30], может привести к выявленному в данном исследовании уменьшению степени дилататорного ответа на воздействие H_2S (см. рис. 1, 2), выраженному в уменьшении количества дилатированных пиальных артерий, а также снижении амплитуды дилатации. Блокирование BK_{Ca} значительно сократило количество расширившихся артерий после применения H_2S (см. рис. 3). Следовательно, эти каналы задействованы в формировании вазодилататорного ответа на H_2S у НЭ животных, т.е. реализуется эндотелий-независимый механизм расширения на H_2S .

Выключение IK_{Ca} практически не влияло на количество дилатирующих сосудов (см. рис. 4). Следовательно, у НЭ животных IK_{Ca} принимают незначительное участие в дилататорной реакции на H_2S . Ранее нами было показано, что после нефрэктомии у крыс нарушается эндотелий-зависимая регуляция тонуса сосудов [31, 32]. Блокировка эндотелиальной NO-синтазы посредством неселективного ингибитора L-NAME приводила к уменьшению дилататорной реакции на H_2S у НЭ крыс, но в 2 раза слабее, чем в группе ЛО животных [33]. Вероятно, развитие дисфункции эндотелиальных клеток после НЭ нарушает эндотелий-зависимые механизмы реакции сосудов на H_2S и расширение пиальных микрососудов идет в основном по эндотелий-независимому пути релаксации ГМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дилатация пиальных артерий у крыс при действии сероводорода происходит с участием кальций-активируемых калиевых каналов большой и промежуточной проводимости. Уремия, вызванная нефрэктомией, приводит к ослаблению механизма дилатации пиальных артерий, реализуемого через IK_{Ca} -каналы, по-видимому, из-за нарушения функций эндотелиальных клеток.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Ткачева НИ, Морозов СВ, Ломиворотов ВВ, Григорьев ИА. Органические соединения – доноры сероводорода – с кардиопротекторными свойствами (обзор). *Химико-фармацевтический журнал* 2017; 51(3): 3–12. doi: 10.1007/s11094-017-1576-5
2. Tkacheva NI, Morozov SV, Lomivorotov BB, Grigor'ev IA. Molecular biological problems of drug design and mechanism of drug action: Organic hydrogen sulfide donor compounds with cardioprotective properties (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2017; 51(3): 165–174 (In Russ.)
3. Whiteman M, Armstrong J, Chu S, Jia-Ling S et al. The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite "scavenger"? *J Neurochem* 2004; 90(3): 765–768. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02617.x
4. Zoccali C, Catalano C, Rastelli S. Blood pressure control: hydrogen sulfide, a new gasotransmitter, takes stage. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(5): 1394–1396. doi: 10.1093/ndt/gfp053
5. Wen J, Wang M, Li Y et al. Vascular protection of hydrogen sulfide on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Front Neurol* 2018; 9: 779. doi: 10.3389/fneur.2018.
6. Kimura Y, Dargusch R, Schubert D, Kimura H. Hydrogen sulfide protects HT22 neuronal cells from oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8(3-4): 661–670. doi: 10.1089/ars.2006.8.661
7. Dunn WR, Alexander SP, Ralevic V, Roberts RE. Effects of hydrogen sulphide in smooth muscle. *Pharmacol Ther* 2016; 158:101–113. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.12.007
8. Streeter E, Hart J, Badoer E. An investigation of the mechanisms of hydrogen sulfide-induced vasorelaxation in rat middle cerebral arteries. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2012; 385(10): 991–1002. doi: 10.1007/s00210-012-0779-2
9. Hart JL. Vasorelaxation elicited by endogenous and exogenous hydrogen sulfide in mouse mesenteric arteries. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2020; 393(4): 551–564. doi: 10.1007/s00210-019-01752-w
10. Patel S, Fedinec AL, Liu J et al. H_2S mediates the vasodilator effect of endothelin-1 in the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 315(6): H1759–H1764. doi: 10.1152/ajpheart.00451.2018
11. Черток ВМ, Коцюба АЕ. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2012; (2): 17–26
12. Chertok VM, Kotsyba AE. Endothelial (intimal) mechanism of cerebral hemodynamics regulation: changing views. *Tikhookeanskii Meditsinskiy Zhurnal* 2012; (2): 17–26 (In Russ.)
13. Tang G, Wu L, Liang W, Wang R. Direct stimulation of K(ATP) channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol* 2005; 68(6): 1757–1764. doi: 10.1124/mol.105.017467
14. Hedegaard ER, Gouliayev A, Winther AK, et al. Involvement of Potassium Channels and Calcium-Independent Mechanisms in Hydrogen Sulfide-Induced Relaxation of Rat Mesenteric Small Arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 356(1): 53–63. doi: 10.1124/jpet.115.227017
15. Assem M, Lando M, Grissi M, et al. The Impact of Uremic Toxins on Cerebrovascular and Cognitive Disorders. *Toxins (Basel)* 2018; 10(7): 303. doi: 10.3390/toxins10070303
16. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншутина МА и др. 2007. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4): 28–46. doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-4-28-46
17. Panina IYu, Rumyantsev AS, Menshutina MA, et al. Specific function of the endothelium in chronic disease. Literature review and personal data. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2007; 11(4):28–46 (In Russ.)
18. Bugnicourt J, Silveira C, Bengrine A, et al. Chronic renal failure alters endothelial function in cerebral circulation in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 301(3): H1143–H1152. doi: 10.1152/ajpheart.01237.2010
19. Gouroju S, Rao PVLNS, Bitla AR, et al. Role of Gut-derived Uremic Toxins on Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Indian J Nephrol* 2017; 27(5): 359–364. doi: 10.4103/ijn.IJN_71_17
20. Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab* 2006; 24(2): 176–181. doi: 10.1007/s00774-005-0668-6
21. Monroy M, Fang J, Li S et al. Chronic kidney disease alters vascular smooth muscle cell phenotype. *NIH public access* 2015; 20: 784–795. doi: 10.2741/4337
22. Henaut L, Mary A, Chillon JM et al. The impact of uremic toxins on vascular smooth muscle cell function. *Toxins* 2018; 10(6): 218. doi: 10.3390/toxins10060218

20. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ и др. Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждения нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2005; 9(4): 67–74. doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-4-67-74

Smirnov AV, Dobronravov VA, Nevorotin AI, et al. Hyperhomocysteinemia exacerbates the nephron injuries induced by experimental kidney failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005; 9(4): 67–74. (In Russ.)

21. Jin X, Satoh-Otonashi Y, Zamami Y et al. New molecular mechanisms for cardiovascular disease: contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the regulation of vasoconstriction in peripheral resistance arteries. *J Pharmacol* 2011; 116(4): 839–852. doi: 10.1254/jphs.10r30fm

22. Vanhoutte P, Shimokawa H, Feletou M, Tang E. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta physiol (Oxf)* 2017; 219(1): 22–96. doi: 10.1111/apha.12646

23. Tang G, Yang G, Jiang B et al. H₂S is an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Antioxid Redox Signal* 2013; 19(14): 1634–1646. doi: 10.1089/ars.2012.4805

24. Goto K, Ohtsubo T, Kitazono T. Endothelium-dependent hyperpolarization (EDH) in hypertension: the role of endothelial ion channels. *Int j mol sci* 2018; 19(1): 315–335. doi: 10.3390/ijms19010315

25. Garland C, Dora K. Endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signaling. *Acta physiol (Oxf)* 2017; 219(1): 152–161. doi: 10.1111/apha.12649

26. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A. Hydrogen sulfide and endothelium-dependent vasorelaxation. *Molecules* 2014; 19: 21183–21199. doi: 10.3390/molecules191221183

27. Lowicka E, Beltowski J. Hydrogen sulfide – the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol reports* 2007; 59(1): 4–24

28. Testai L, D'Antongiovanni V, Piano I, et al. Different patterns of H₂S/NO activity and cross-talk in the control of the coronary vascular bed under normotensive or hypertensive conditions. *Nitric Oxide* 2015; 47: 25–33. doi: 10.1016/j.niox.2015.03.003

29. Ghatta S, Nimmagadda D, Xu X, O'Rourke S. Large-conductance, calcium-activated potassium channels: Structural and functional implications. *Pharmac Therap* 2006; 110(1): 103–106. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.10.007

30. Соколова ИБ, Павличенко НН. Эффективность применения мезенхимных стволовых клеток для улучшения микроциркуляции в коре головного мозга нефрэктомизированных крыс. *Цитология* 2020; 62(6): 410–417. doi: 10.31857/S0041377120060103

Sokolova IB, Pavlichenko NN. The efficacy of mesenchymal stem cells transplantation for improvement of microcirculation in the cerebral cortex of nephrectomized rats. *Tsitologiya* 2020; 62(6): 410–417 (In Russ.)

31. Иванова ГТ, Лобов ГИ, Береснева ОН, Парастаева ММ. Изменение реактивности сосудов крыс с экспериментальным уменьшением массы функционирующих нефронов. *Нефрология* 2019; 23(4): 88–95. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-88-95

Ivanova GT, Lobov GI, Beresneva ON, Parastaeva MM. Changes in the reactivity of vessels of rats with an experimental decrease in the mass of functioning nephrons. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23 (4): 88–95 (In Russ.)

32. Соколова ИБ, Иванова ГТ, Лобов ГИ. NO-зависимый механизм вазодилатации в пияльных артериях нефрэктомизированных крыс. *Нефрология* 2019; 23(5): 96–101. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-96-101

Sokolova IB, Ivanova GT, Lobov GI. NO-dependent mechanism of vasodilation in pial arteries of nephrectomized rats. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23 (5): 96–101 (In Russ.)

33. Соколова ИБ, Павличенко НН. Влияние мезенхимных стволовых клеток на реактивность гладкомышечных клеток пияльных артерий у нефрэктомизированных крыс. *Цитология* 2020; 62(10): 745–752. doi: 10.31857/S0041377120100077

Sokolova IB, Pavlichenko NN. Effect of mesenchymal stem cell transplantation on the reactivity of smooth muscle cells of pial arteries of nephrectomized rats. *Tsitologiya* 2020; 62(10): 745–752 (In Russ.)

Сведения об авторах:

Соколова Ирина Борисовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, старший научный сотрудник. Тел.: 8(813) 70-71-553, SokolovaIB@infran.ru, ORCID: 0000-0002-7483-1080

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, старший научный сотрудник. Тел.: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru . ORCID: 0000-0003-0188-5173

About the authors:

Senior researcher Sokolova Irina Borisovna, PhD
199034, Russia. Saint-Petersburg, Makarova Emb., 6. Russia. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems. Ph. 8(813) 70- 71-553, SokolovaIB@infran.ru , ORCID: 0000-0002-7483-1080

Senior researcher Galina T. Ivanova, PhD
199034, Russia. Saint-Petersburg, Makarova Emb., 6. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems. Phone: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru . ORCID: 0000-0003-0188-5173

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict interest.

Статья поступила в редакцию 25.05.2021;
одобрена после рецензирования 10.12.2021;
принята к публикации 25.07.2022
The article was submitted 25.05.2021;
approved after reviewing 10.12.2021;
accepted for publication 25.07.2022