

М.Б. Баскаков, А.С. Желудева, С.В. Гусакова, Л.В. Смаглий, А.Н. Алейник,
П.И. Янчук, М.А. Медведев, С.Н. Орлов

Ионные механизмы действия монооксида углерода на сократительные свойства гладких мышц артериальных сосудов

Монооксид углерода (СО) является одним из представителей семейства газотрансмиттеров. В статье представлены результаты механографических исследований механизмов действия СО на сегменты грудного отдела аорты крысы. Установлено, что релаксирующее сосудистые гладкие мышцы действие донора СО CORM-2 опосредовано преимущественно открыванием потенциалзависимых калиевых каналов мембраны гладкомышечных клеток (ГМК): их блокирование 4-аминопиридином практически полностью устраняло СО-индуцированную релаксацию сосудистых сегментов, предсокращенных деполяризацией мембраны ГМК в гиперкалиевом (30 ммоль/л KCl) растворе Кребса или 10 мкмоль/л фенилэфрина. Впервые показано, что CORM-2 уменьшает никардипинчувствительный вход $^{45}\text{Ca}^{2+}$ в изолированные ГМК аорты. Имеются основания полагать, что потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа мембраны сосудистых ГМК являются еще одной мишенью действия СО, через которую реализуется расслабляющее действие данного газотрансмиттера. Дополнительные исследования необходимы для определения вклада влияния комплексов рутения (Ru(II)) на феноменологию эффектов монооксида углерода.

Ключевые слова: монооксид углерода, гладкие мышцы сосудов, калиевые каналы, кальциевые каналы L-типа.

ВВЕДЕНИЕ

Впервые феномен вазорелаксации, обусловленной монооксидом углерода (СО), был описан в 1984 г. McGrath и Smith [1], которые обнаружили расслабление коронарных сосудов крысы в ответ на действие экзогенного СО. В настоящее время расслабляющее влияние монооксида углерода на сосуды различных регионов убедительно показано во многих лабораториях и не вызывает сомнений [2, 3]. Дискуссионными остаются вопросы о молекулярных мишенях газотрансмиттера, реализующих его эффект. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что расслабление сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК), вызванное СО, опосредовано активирующим влиянием протеинкиназы G на кальцийзависимые

калиевые каналы большой проводимости (BK(Ca)) [19]. Согласно другой точке зрения, более вероятной представляется гипотеза о возможности прямой активации монооксидом углерода этих каналов [4]. BK(Ca)-каналы активируются локальными транзиторными повышениями концентрации кальция, при этом считается, что сопряжение кальциевых всплеск с BK(Ca)-каналом является ключевым звеном в обеспечении расслабляющего действия СО [5, 12]. Помимо прямого влияния СО на калиевые каналы, обсуждается возможность его цГМФ-зависимого активирующего эффекта на $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -обменник, которое, приводя к накоплению Ca^{2+} в приобластной области клетки, способствует активации BK(Ca)-каналов [5].

В самом деле, BK(Ca)-каналы – основной мембранный эффектор многих физио-

© М.Б. Баскаков, А.С. Желудева, С.В. Гусакова, Л.В. Смаглий, А.Н. Алейник, П.И. Янчук, М.А. Медведев, С.Н. Орлов

логически активных веществ. Однако из-за концентрации внимания на этой парадигме, вопросы участия других ионных каналов в механизмах СО-индуцированной релаксации не нашли удовлетворительного решения. Ранее нами была показана роль NO и цГМФ в механизмах релаксирующего влияния монооксида углерода на артериальные гладкие мышцы и высказана гипотеза о множественности мишеней для этого газотрансмиттера [8]. Цель настоящей работы – исследование роли изменений калиевой проводимости мембраны СГМК сегментов аорты крысы и вклад потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа в механизмы релаксирующего действия донора монооксида углерода Tricarbonyldichlororuthenium(II)-dimer CORM-2 ($[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2]_2$).

МЕТОДИКА

Исследование сократительной активности гладкомышечных сегментов аорты проводилось с использованием сертифицированной четырехканальной механографической установки Myobath II и аппаратно-программного комплекса LAB-TRAX-4/16 (Германия). Деэндотелизированные сосудистые сегменты получали из грудного отдела аорты 11–13-недельных крыс-самцов линии Вистар после эвтаназии под глубоким наркозом (пентобарбитал натрия, 70 мг/кг, внутривенно) в соответствии с гуманными принципами ухода за животными (Страсбург, 1986). Изолированный отдел аорты помещали в раствор Кребса. Соединительную и жировую ткань удаляли ножницами, эндотелий – осторожным вращением деревянного манипулятора внутри просвета сосуда. Сосудистые сегменты предварительно растягивали нагрузкой 500 мг и фиксировали с помощью стальных крючков в термостатируемой камере объемом 10 мл. Механическое напряжение гладкомышечных препаратов измеряли в изометрическом режиме.

Растворы для инкубации препаратов готовили на основе дистиллированной воды до-

бавлением соответствующих реактивов (ХЧ, «Реахим», Россия). Физиологический раствор Кребса содержал (ммоль/л): NaCl – 120,4, KCl – 5,9, CaCl_2 – 2,5, MgCl_2 – 1,2, глюкозы – 5,5, $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ – 15 [tris(oxymethyl)-aminometan] (316,4 мсМ); pH 7,35–7,40, температура $37,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

Амплитуду контрольных сократительных ответов сегментов на действие гиперкалиевого раствора Кребса (эквимолярное замещение 30 ммоль/л NaCl на KCl) регистрировали после 40–50 мин выдерживания в нормальном растворе Кребса и принимали за 100 %. В экспериментах с использованием в качестве предсокращающего фактора фенилэфрина амплитуду сократительных ответов рассчитывали в процентах от амплитуды фенилэфрининдуцированного сокращения (10 мкмоль/л).

Изучение активности потенциалзависимых кальциевых каналов. Точные измерения объема клеток и входящих потоков ионов в сосудистых сегментах осложняется относительно большим внеклеточным пространством, наличием фибробластов и неоднородных СГМК. С другой стороны, долгосрочное культивирование этих клеток быстро подавляет экспрессию ряда специфических генов, которые определяют их сократительный фенотип в естественных условиях. Имея это в виду, мы использовали свежесыведенные СГМК аорты крысы в 3–8 пассажах («Lonza», США).

Активность потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа оценивали как никардипинчувствительный компонент скорости входа ^{45}Ca [9]. Клетки высевали в 24-луночные планшеты, промывали два раза с 2 мл аликвоты А (150 ммоль/л NaCl и 10 ммоль/л HEPES-tris, pH 7,4) и 0,25 мл среды С, содержащей (ммоль/л): NaCl – 140, KCl – 5, MgCl_2 – 1, CaCl_2 – 1, глюкозы – 5, HEPES-трис – 20 (pH 7,4) и исследуемые соединения в концентрациях, указанных в таблице. В части образцов в состав среды входил никардипин (1 мкмоль/л). Через 10 мин инкубации при 37°C поглощение изотопа было инициировано

добавлением 0,25 мл гиперкалиевой среды D (20 ммоль/л NaCl, 125 ммоль/л KCl), содержащие 3 мкС / мл ^{45}Ca . Через 5 мин поглощение изотопа было прекращено путем добавления 2 мл ледяной среды W, содержащей 100 ммоль/л MgCl_2 и 10 ммоль/л HEPES-tris (pH 7,4). Клетки трижды промывали в этой же среде, и радиоактивность инкубационной среды и клеточного лизата определяли на жидкостном сцинтилляционном анализаторе. Скорость входа ^{45}Ca (V , нмоль / мг белка за 5 мин) была рассчитана как $V = A/am$, где A – радиоактивность образцов (срм), a – специфическая радиоактивность ^{45}Ca в среде (срм/нмоль/л) и m – содержание белка. Активность L-типа кальциевых каналов и систем, обеспечивающих никардипинрезистентный вход Ca^{2+} в отсутствие CORM-2 принимали за 100 %.

В качестве донора монооксида углерода использовали CORM-2 («Sigma», США) [10, 11], а также реактивы: тетраэтиламмония хлорид (ТЭА); («Serva», Германия); $^{45}\text{CaCl}_2$ (Perkin Elmer, США). Остальные химические вещества были получены от фирмы («Sigma», США) и («Serva», Германия). Никардипин растворяли в 70 % этаноле. Этанол до конечной концентрации 0,1 % не влиял на измеряемые показатели.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 фирмы «Statsoft». Фактические данные представлены в виде «среднее \pm ошибка среднего» ($X \pm m$). Для определения характера распределения полученных результатов использовали критерий нормальности Колмогорова–Смирнова. Для проверки гипотезы об однородности двух независимых выборок использовали критерий U Манна–Уитни. Для проверки однородности парных или зависимых выборок был использован критерий t Вилкоксона. Достоверность различий определялась при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В концентрациях 1–1000 мкмоль/л CORM-2 не влиял на исходное механическое напряже-

ние сосудистых сегментов, но дозозависимо расслаблял такие предсокращенные гиперкалиевым раствором Кребса (EC_{50} CORM-2 – 100 мкМ) или 10 мкмоль/л фенилэфрином (EC_{50} CORM-2 – 10 мкмоль/л; рис 1).

Для выяснения вклада изменений калиевой проводимости мембраны исследуемых ГМК в механизмы расслабляющего действия CO на сосудистые гладкие мышцы применяли блокаторы потенциалзависимых калиевых каналов ТЭА и 4-аминопиридин (4-АП). Тестировались растворы, содержащие CORM-2 в концентрациях, равных EC_{50} для использованных способов предсокращений сосудистых сегментов.

Добавление 10 ммоль/л ТЭА в раствор Кребса не влияло на механическое напряжение гладкомышечных сегментов аорты, предсокращенных гиперкалиевым раствором Кребса, по сравнению с контролем, но на $16,2 \pm 8,6\%$ ($n=6$, $P < 0,05$) увеличивало механическое напряжение сосудистых сегментов, предсокращенных аппликацией 10 мкмоль/л фенилэфрина. На фоне действия ТЭА релаксирующее влияние CORM-2 на сокращение гладких мышц аорты, индуцированное гиперкалиевым раствором Кребса или фенилэфрина значительно ослаблялось.

Влияние блокаторов калиевых каналов на эффекты CORM 2 в сегментах аорты, предсокращенных гиперкалиевым раствором и фенилэфрином:

KCl (контроль)	100 %
KCl и CORM-2	$58,4 \pm 6,7\%$ *
KCl, 4-АП и CORM-2	$93,5 \pm 4,5\%$ **
KCl, ТЭА и CORM-2	$91,8 \pm 2,5\%$ **
фенилэфрин (контроль)	100 %
фенилэфрин и CORM-2	$59,7 \pm 4,8\%$ *
фенилэфрин, 4-П и CORM-2	$96,4 \pm 1,9\%$ **
фенилэфрин, ТЭА и CORM-2	$93,3 \pm 3,8\%$ **

* $P < 0,05$ в сравнении с контролем; ** $P < 0,05$ в сравнении с действием CORM-2 в отсутствие блокаторов.

Блокирование потенциалзависимых калиевых каналов ГМК 4-АП (1 ммоль/л) не

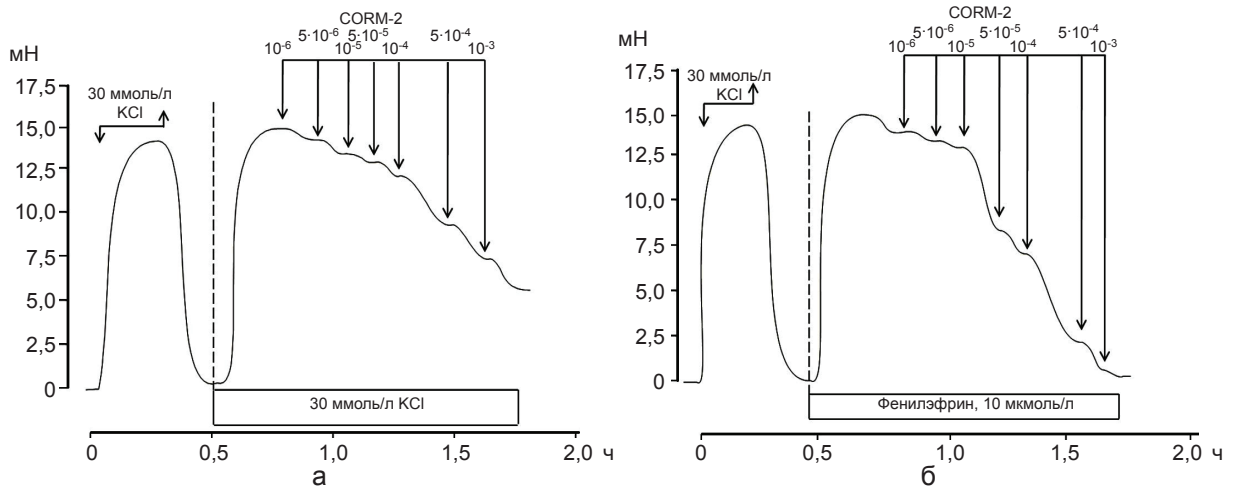


Рис. 1. Влияние донора монооксида углерода CORM-2 ($[Ru(CO)_3Cl_2]$) на механическое напряжение сосудистой гладкой мышцы аорты, предсокращенной гиперкалиевым раствором Кребса (а) и фенилэфрином (б)

изменяло механического напряжения сосудистых сегментов аорты, предсокращенных как гиперкалиевым раствором Кребса, так и с добавлением в него фенилэфрина. Однако предобработка сосудистых сегментов 4-АП достоверно уменьшала расслабляющее действие CORM 2 на гладкие мышцы (см. рис. 2).

В другой серии экспериментов изучали влияние монооксида углерода на потенциалзависимую кальциевую проводимость мембраны исследуемых СГМК. Маркером оперирования потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа служил никардипинчувствительный вход $^{45}Ca^{2+}$ в изолированные СГМК аорты крысы. Показано, что CORM-2 дозозависимо

уменьшал никардипинчувствительный вход $^{45}Ca^{2+}$ в исследуемые ГМК (таблица).

Приведенные результаты дают возможность предположить наличие в ГМК еще одной мишени, используемой СО для реализации своего расслабляющего действия. В самом деле, дозозависимое уменьшение CORM-2 никардипинчувствительного входа Ca^{2+} свидетельствует о возможном участии потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа в расслабляющем действии СО на гладкие мышцы сегментов аорты крысы.

Вместе с тем мы не можем исключить, что уменьшение никардипинчувствительного входа $^{45}Ca^{2+}$ в ГМК аорты крысы связано с блокирующим влиянием комплексов руте-

Дозозависимое действие CORM- 2 ($[Ru(CO)_3Cl_2]$) на вход Ca^{2+} в гладкомышечные клетки аорты крысы ($X \pm m, n = 3$)

Действующие вещества, мкмоль/л	L-тип кальциевых каналов	Никардипинчувствительный вход Ca^{2+}
Контроль	100	100
CORM- 2, 5	92±7	108±5
CORM- 2, 10	103±9	89±12
CORM- 2, 50	85±7	108±10
CORM- 2, 100	72±6*	102±9
CORM- 2, 500	64±5**	97±7

*P<0,05, **P<0,002 в сравнении с контролем.

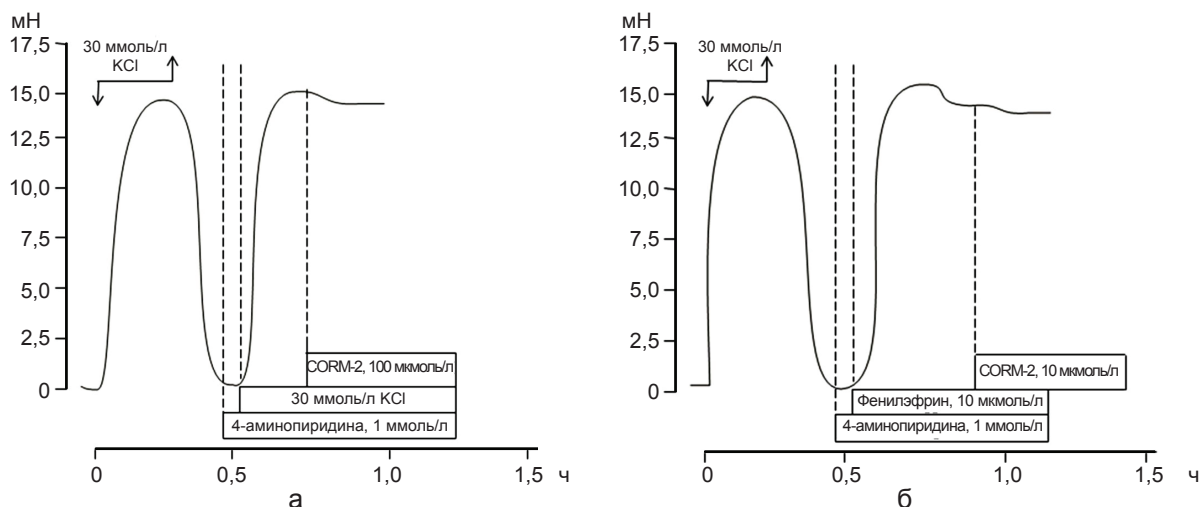


Рис. 2. Влияние донора монооксида углерода CORM-2 ($[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2]_2$) на механическое напряжение гладкой мышцы аорты при действии гиперкалиевого раствора Кребса (а) и фенилэфрина (б) в присутствии 4-аминопиридина

ния (Ru (II)) на эти каналы. Уточнение этого вопроса имеет принципиальное значение и необходимо проведение дополнительных экспериментов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В целом ряде недавних исследований показано, что в расслабляющее действие оксида углерода вовлечены ВК(Ca)-каналы. CO, способствуя открыванию этих каналов, обуславливает гиперполяризацию мембраны сГМК, закрывание потенциалзависимых кальциевых каналов, уменьшение входа Ca^{2+} и расслабление гладкой мышцы. CO активирует эти каналы, взаимодействуя с α -субъединицей или ассоциированными с ней регуляторными элементами [7, 17]. Допускается, что α -субъединица ВК(Ca)-канала содержит гем-связывающий карман, и его присоединение блокирует этот канал. Оксид углерода взаимодействует с канал-связанным железом гема и нарушает ассоциацию последнего с каналом, тем самым приводя к его активации. Гем, связанный с каналом, служит рецептором для CO, а взаимодействие между ними повышает чувствительность канала к кальцию [10].

Хорошо известно, что ТЭА в миллимоляр-

ных концентрациях, кроме ВК(Ca), в равной степени блокирует кальцийактивируемые калиевые каналы промежуточной [1, 14] и малой проводимости [3] и потенциал-зависимые кальциевые каналы [9]. В соответствии с этим, полученные нами результаты могут свидетельствовать о вовлечении и кальцийактивируемых, и потенциалзависимых калиевых каналов в реализацию расслабляющего действия монооксида углерода на исследуемые сосудистые сегменты. Однако селективное блокирование потенциалзависимых калиевых каналов 4-АП ослабляло CO-индуцируемую релаксацию ГМК аорты практически в такой же степени, что и совместное выключение кальцийактивируемых и потенциалзависимых калиевых каналов ТЭА. Следовательно, полученные результаты свидетельствуют в пользу предположения о том, что открывание потенциалзависимых калиевых каналов является ключевым механизмом реализации расслабляющего действия CO на сГМК аорты крысы.

Принципиальное значение имеют данные, если они будут подтверждены, об участии газотансмиттеров, оксида углерода по крайней мере, в регуляции кальциевых каналов L-типа в сГМК. Эти каналы, а точнее обеспе-

чиваемые их оперированием Ca^{2+} входящие токи, играют доминирующую роль в функционировании нейрона как интегративной системы [7], в регуляции сократительных свойств кардиомиоцитов [16, 19], в том числе в защите миокарда при ишемии [12]. В этих клетках кальциевые каналы L-типа метаболически зависимы, управляются цАМФ [8], Ca^{2+} [9], наружными протонами [18] или цАМФ- и кальмодулиннезависимым фосфорилированием, как в случае с ангиотензином II [8]. В ГМК большинство регуляторных путей «замкнуто» на каналы выходящих токов и в первую очередь на ВК(Ca)-каналы. Полученные сведения о том, что кальциевые каналы L-типа в сГМК управляются не только «классическими» вторичными посредниками (Ca^{2+} и цАМФ), но и газовыми посредниками, оперирование которых, как правило, не связано жестко с лигандрецепторным взаимодействием, открывает новые перспективы для разработки средств и способов управления функцией клеток путем модуляции состояния этих каналов. Приоритетными должны явиться исследования роли не только ВК(Ca)-каналов, но потенциалзависимых и кальцийактивируемых калиевых каналов промежуточной и малой проводимости, функциональная значимость которых пока точно не определена, но, как можно предполагать из результатов настоящего исследования, последние также являются полисигнальными эффекторами. Основной поиск должен быть направлен на изыскание путей и способов управления поведением ГМК через модуляцию состояния «новых» и традиционных мишеней газотрансмиттеров через вмешательство в процессы взаимодействия на них сигнальных молекул.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 8487 «Гипоксия как фактор регуляции транскриптома и сократительных свойств кровеносных сосудов».

М.Б. Баскаков, А.С. Желудева, С.В. Гусакова, Л.В. Смаглий, А.Н. Алейник, П.И. Янчук, М.А. Медведев, С.Н. Орлов

ИОННИ МЕХАНИЗМИ ДІЇ МОНООКСИДУ ВУГЛЕЦЮ НА СКОРОТЛИВИ ВЛАСТИВОСТІ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ АРТЕРІАЛЬНИХ СУДИН

Монооксид вуглецю (CO) є одним із представників родини газотрансмітерів. У статті представлені результати механографічних досліджень механізмів дії CO на сегменти грудного відділу аорти щура. Встановлено, що релаксуюча судинні гладенькі м'язи дія донора CO CORM-2 опосередкована переважно відкриванням потенціалзалежних калієвих каналів гладеньком'язових клітин (ГМК): їх блокування 4-амінопіридином практично повністю усувало CO-індуковану вазорелаксацію сегментів, попередньо скорочених деполаризацією мембрани гладеньком'язових клітин у гіперкалієвому (30 ммоль/л KCl) розчині або 10 мкмоль/л фенілефрину. Вперше показано, що CORM-2 зменшує нікардипінчутливий вхід $^{45}\text{Ca}^{2+}$ в свіжовиділені клітини аорти. Є підстави вважати, що потенціалзалежні кальцієві канали L-типу судинних ГМК є ще однією мішенню дії CO, через яку реалізується розслаблююча дія цього газотрансмітера. Додаткові дослідження необхідні для з'ясування внеску впливу комплексів рутенію (Ru(II)) на феноменологію ефектів монооксиду вуглецю.

Ключові слова: монооксид вуглецю, гладенькі м'язи судин, калієві канали, кальцієві канали L-типу.

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

IONIC MECHANISMS OF CARBON MONOXIDE ACTION ON THE CONTRACTILE PROPERTIES OF SMOOTH MUSCLES OF THE BLOOD VESSELS

Carbon monoxide (CO) is one of a family of gas transmitters. In this article we present the results of mechanographic investigations of the mechanisms of CO action on a rat thoracic aorta segments. We found that relaxing effect of CO donor CORM-2 on vascular smooth muscles is mediated mainly by opening of voltage-dependent potassium channels in smooth muscle cells: 4-aminopyridine, blocking these channels, almost completely eliminated the CO-induced vasorelaxation of the segments precontracted by depolarization of the smooth muscle cells membranes with high potassium (30 mM KCl) solution or by phenylephrine (10 μM). For the first time we documented that CORM-2 reduces the nicardipine-sensitive input of $^{45}\text{Ca}^{2+}$ in freshly isolated aorta cells. There are reasons to suggest that the L-type voltage-dependent calcium channels of vascular smooth muscle cells are another target for CO, which is implemented in the relaxing effect of this gas transmitter. Additional research

is needed to determine the influence of ruthenium complexes (Ru(II)) on phenomenology of carbon monoxide effects.

Key words: carbon monoxide, vascular smooth muscles, potassium channels, L-type calcium channels.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

Tomsk Polytechnic University, Russia;

Laboratory of the Research Center of the University of Montreal, Canada;

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adams D.J., Hill M.A. Potassium channels and membrane potential in the modulation of intracellular calcium in vascular endothelial cells // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2004. – **15**. – P.598–610.
2. Baskakov M., Gusakova S., Smagly L. Mechanisms of regulation of gasotransmitters contractile activity of smooth muscle cells // *Hypertension.* – 2012. – **30**. Suppl. A. – P. 366.
3. Burnham M., Bychkov R. Characterization of an apamin-sensitive small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels in porcine coronary artery endothelium: relevance to EDHF // *Br J. Pharmacol.* – 2002. – **135**. – P.1133–1143.
4. Catterall W.A. Structure and regulation of voltage-gated Ca^{2+} -channels // *Annu Rev. Cell. Dev. Biol.* – 2000. – **16**. – P.521–555.
5. Gagov H., Kadinov B., Christov K. Role of constitutively expressed heme-oxygenase-2 in the regulation of guinea pig coronary artery tone // *Pflug. Arch. Eur. J. Physiol.* – 2003. – **446**. – P.412–421.
6. Jaggar J.H., Leffler C.W., Cheranov S.Y. Carbon monoxide dilates cerebral arterioles by enhancing the coupling of Ca^{2+} sparks to Ca^{2+} -activated K^{+} channels // *Circ. Res.* – 2002. – **91**, № 7. – P.610–617.
7. Jaggar J., Li A., Parfenova H. Heme is a carbon monoxide receptor for large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels // *Circ Res.* – 2005. – **97**, №8. – P.805–812.
8. Kamp T.J., Hell J.W. Regulation of cardiac L-type calcium channels by protein kinase A and protein kinase C // *Circ. Res.* – 2000. – **87**, № 12. – P.1095–102.
9. Monaghan A.S., Benton D.C., Bahia P.K., Hosseini R., Shah Y.A., Haylett D.G., Moss G.W. The SK3 subunit of small conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels interacts with both SK1 and SK2 subunits in a heterologous expression system // *J. Biol. Chem.* – 2004. – **279**. – P.1003–1009.
10. Motterlini R., Clark J., Foresti R. Carbon Monoxide – releasing molecules: characterization of biochemical and vascular activities // *Circulation Research.* – 2002. – **90**. – P.17–24.
11. Motterlini R. Carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs): vasodilatory, anti-ischaemic and anti-inflammatory activities // *Biochemical Society Transactions.* – 2007. – **35**, N5. – P.1142–1146.
12. Orlov S.N., Tremblay J. cAMP signaling inhibits dihydropyridine-sensitive Ca^{2+} influx in vascular smooth muscle cells // *Hypertension.* – 1996. – **27**. – P.774–780.
13. Sansom M.S.P., Shrivastava I.H., Bright J.N. et al. Potassium channels: structures, models, simulations // *Biochemica et Biophysica Acta.* – 2002. – 1565. – P.294–307.
14. Sheng J.Z., Andrew P.B. Small- and intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels directly control agonist-evoked nitric oxide synthesis in human vascular endothelial cells // *Amer. J. Cell. Physiol.* – 2007. – **293**. – P.458–467.
15. Tang X.D., Xu R., Reynolds M.F. Haem can bind to and inhibit mammalian calcium-dependent Slo1 BK channels // *Nature.* – 2003. – **425**. – P.531–535.
16. Williams J. The functions of two species of calcium channel in cardiac muscle excitation-contraction coupling // *European Heart Journal.* – 1997. – **18**. – P.A27–A35.
17. Wilkinson W.J., Kemp P.J. Carbon monoxide: an emerging regulator of ion channels // *J. Physiol.* – 2011. – **589**. – P.3055–3062.
18. Wu L., Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications // *Pharmacol. Rev.* – 2005. – **57**. – P.585–630.
19. Wu L., Cao K., Lu Y., Wang R. Different mechanisms underlying the stimulation of KCa channels by nitric oxide and carbon monoxide // *J. Clin. Invest.* – 2002. – **110**. – P. 691–700.

Сибир. мед. ун-т, г. Томск, Россия;

Нац. исслед. Томск. политех. ун-т, Россия;

Лаборатория Науч.-исслед. центра ун-та, г. Монреаль, Канада;

Киев. нац. ун-т им. Тараса Шевченко, Украина

E-mail: yanchuk49@ukr.net

Материал поступил в редакцию 05.02.2013