

В. М. Черток¹, И. А. Храмова², А. Е. Коцюба¹

ГАЗОТРАНСМИТТЕРЫ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ВНУТРИОРГАНЫХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ МАТКИ

¹ Кафедра анатомии человека (зав. — проф. В. М. Черток), ² кафедра акушерства и гинекологии (зав. — доц. Л. С. Матюшкина), ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток

Несмотря на то, что внутриорганный кровеносный русло является основным звеном для адекватного кровоснабжения органных структур, в матке ее строение, функции и механизмы регуляции во многом не изучены. В обзоре представлены данные литературы и собственные материалы по локализации и распределению газотрансмиттеров во внутриорганных сосудах матки. Рассматриваются клеточные и молекулярные механизмы участия NO, CO и H₂S в регуляции функций этих сосудов. Приведенные материалы, с одной стороны, подчеркивают значимость данных сигнальных молекул в регуляции сократимости гладких мышц сосудов, проницаемости капилляров, с другой — указывают на необходимость дальнейших исследований роли газотрансмиттеров в общей системе регуляции гемодинамики матки.

Ключевые слова: матка, внутриорганный кровеносный русло, оксид азота, оксид углерода, сероводород

Открытие нового класса внутри- и межклеточных посредников — газотрансмиттеров, к которым относятся оксид азота (NO), монооксид углерода (CO) и сероводород (H₂S), повлекло за собой изменение традиционных взглядов на механизмы сигнальной трансдукции. Газотрансмиттеры участвуют в обеспечении внутри- и межклеточной коммуникации с высокой степенью специфичности во многих, если не во всех клетках, тканях и органах. Эти вещества, удовлетворяя основным критериям классических медиаторов, в то же время коренным образом отличаются от них [19, 21, 30, 74]. У газотрансмиттеров нет специфических рецепторов на постсинаптической мембране, они выделяются из любого участка клетки и могут передавать сигнал в ретроградном направлении, не накапливаются в синаптических пузырьках и не освобождаются экзоцитозом. Одним из уникальных свойств этих веществ является молекулярный механизм передачи сигнала. В отличие от классических мессенджеров, передающих сигнал по принципу каскада, газотрансмиттеры химически модифицируют внутриклеточные протеины, изменяя таким способом клеточный метаболизм. Новейшие достижения фундаментальной медицины, молекулярной биологии, биохимии, экспериментальной и клинической фармакологии свидетельствуют о регуляторной функции этой сигнальной системы, являющейся одной из ведущих в звеньях управления органный гемодинамикой [2, 8, 10, 53].

Изучение газообразных посредников в сосудах женской половой системы по сравнению с большинством других органов имеет короткую историю. Однако уже первые работы позволили рассматривать газотрансмиттеры в качестве важных регуляторов вазомоторики в матке [34, 55, 71]. Между тем, основное количество таких исследований выполнено на внеорганных сосудах. Внутриорганный кровеносный русло матки несравненно реже становилось предметом исследований, в связи с чем основная цель работы заключалась в анализе имеющихся в нашем распоряжении материалов по данному вопросу.

Оксид азота

Первым газотрансмиттером, идентифицированным в женских половых органах, был оксид азота, который, как теперь установлено, участвует во множестве физиологических и патологических процессов. Его вазоцептивная функция изучена лучше других газотрансмиттеров. Установлено, что данная сигнальная молекула играет заметную роль в регуляции сосудистого тонуса, ангиогенезе и проницаемости капилляров матки [9, 15, 65]. С оксидом азота связаны возрастные, сезонные, внутрисуточные преобразования кровеносной системы женских репродуктивных органов, ее перестройки в течение полового цикла и при беременности [3, 42, 48, 55, 59, 80]. Оксид азота препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию,

Сведения об авторах:

Черток Виктор Михайлович (e-mail: chertokv@mail.ru), Коцюба Александр Евгеньевич (e-mail: akotc@mail.ru), кафедра анатомии человека, Храмова Ирина Афанасьевна (e-mail: khramova@mail.ru), кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», 690002, г. Владивосток, ул. Острякова, 2

тормозит клеточную пролиферацию, задерживая образование неоинтимы и утолщение сосудистой стенки, за счет чего оказывает антиатеросклеротическое действие [29, 72].

NO образуется в организме путем окисления L-аргинина с помощью цитохром P-450-подобного гемопротейна — NO-синтазы (NOS), которая обеспечивает присоединение молекулярного кислорода к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина с образованием другой аминокислоты цитруллина. Выделены три изоформы NOS. Две из них являются конститутивными, названные по тем типам клеток, где они были впервые обнаружены, — нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и 1 — индуцибельная, или макрофагальная (iNOS). Все они катализируют образование NO, хотя каждую отличают особенности механизмов действия, локализации и биологического значения для организма.

Распад и превращение NO в тканях происходит в основном путем быстрого (в течение нескольких секунд) взаимодействия с молекулярным кислородом с образованием стабильных конечных метаболитов — нитрита и нитрата, которые являются косвенными маркерами концентрации NO в тканях организма [8, 72, 74]. Выяснение сложных механизмов обратной связи влияния избыточного количества NO и инициируемых им свободных радикалов в клетках до сих пор вызывает интерес как у представителей фундаментальной, так и клинической медицины. С одной стороны, NO способен взаимодействовать с супероксидом (O_2^-), превращая его в очень токсичное вещество — пероксинитрит ($ONOO^-$), который после протонирования распадается с выделением NO_2 и OH-радикалов, что приводит к нарушению процессов метаболизма и функционирования внутриклеточных сигналь-

ных путей [2, 26]. С другой стороны — повышение уровня NO в клетках, независимо от источника, эффективно предупреждает значительное нарастание его количества при стрессе и связанные с ним повреждения в тканях путем либо ингибирования индуцибельной формы фермента, либо через образование протекторных антиоксидантных или других белков [72, 74].

В репродуктивных органах у женщин выделены все 3 изоформы NOS, однако в большинстве структур NO синтезируется при помощи eNOS. Наличие eNOS установлено в миометрии, где оксид азота контролирует тонус матки во время беременности и родов [71]. Предполагается, что в матке eNOS опосредует действие рецепторов эстрадиола и прогестерона, играет важную роль в ангиогенезе [32, 65, 80]. Ингибиторы eNOS подавляют ангиогенез и уменьшают проницаемость сосудов, индуцируемую VEGF. Экспрессия nNOS у крыс выявлена нами только в периваскулярных нервных сплетениях и межмышечных нервных волокнах миометрии (рис. 1, а, б). Экспрессия nNOS неодинакова в различные фазы эстрального цикла: в фазу проэструс количество энзимопозитивных нервных волокон и интенсивность реакции в них выше, чем в фазу диэструс.

Менее определенные материалы содержатся в литературе по топокимии iNOS в женской половой системе. Иногда iNOS рассматривают в качестве постоянного источника образования оксида азота в матке [71]. Повышение экспрессии iNOS отмечено в миометрии в фазу метаэструс, но особенно значительно — в начале беременности. Вполне вероятно, что в условиях физиологической нормы в образование оксида азота вовлечены все 3 изоформы фермента, но экспрессия каждой из них зависит от типа клеток, фазы цикла и вида животного.



Рис. 1. Локализация nNOS в стенке матки у крысы в фазу проэструс (а) и диэструс (б).

Стрелки — локализация фермента в нервных волокнах миометрия и эндометрия. Иммуногистохимический метод. Об. 6,3; ок. 7

В настоящее время наличие оксида азота установлено в эндотелиальных клетках сосудов многих органов [19, 35, 72]. На химическую или механическую стимуляцию эндотелий реагирует усилением синтеза этого газа, который обеспечивает необходимую величину локального кровотока. В покое эндотелий постоянно секретирует небольшое количество оксида азота, поддерживая тонус артериальных сосудов. Синтез этого газа усиливается при динамическом напряжении сократительных элементов сосуда в ответ на выброс в кровь ацетилхолина и ряда других веществ. В определенных ситуациях (например, при острой гипоксии или кровотечении) клетки эндотелия, напротив, становятся причиной вазоконстрикции как за счет снижения продукции оксида азота, так и вследствие усиленной выработки сосудосуживающих веществ.

Согласно современным представлениям, NO является основным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению приносящих сосудов матки [15, 34, 48]. Эффекты NO зависят от его концентрации и места образования, степени диффузии через сосудистую стенку, способности взаимодействовать с кислородными радикалами и т.д. В артериях определяются 2 уровня секреции этого газа: базальный, когда в нормально функционирующем эндотелии постоянно высвобождается NO для поддержания кровеносных сосудов в состоянии некоторой дилатации и обеспечения неадгезивности эндотелия. В данном случае синтез оксида азота регулируется eNOS. Другой уровень секреции наблюдается при различных воздействиях (механических, химических, бактериальных, вирусных и т.д.). Это так называемая стимулированная секреция NO, которая обеспечивается iNOS и связана со значительным повышением синтеза NO в эндотелиальных клетках. Продукция газа увеличивается под действием ацетилхолина, кининов, серотонина, катехоламинов и некоторых других веществ.

Синтез NO в эндотелии возрастает при ускорении потока крови, дополнительно подавляя сократительную активность гладких мышц, что проявляется в уменьшении сопротивления резистивных сосудов. При нормальной беременности, когда значительно возрастает кровоток в матке и сокращается сопротивление ее внутриорганных артерий, увеличивается синтез NO в эндотелии этих сосудов [34]. Эффект пропадает или значительно редуцируется после блокады eNOS. NO быстро диффундирует через мембрану синтезировавшей его клетки в межклеточное пространство и легко проникает в клетки-мишени, внутри которых он активирует одни

энзимы и ингибирует другие. Основной мишенью NO в сосудистой системе является гем растворимой гуанилатциклазы. Активируя гуанилатциклазу, NO увеличивает образование циклического гуанинмонофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках артерий и тромбоцитах [35, 72]. Под влиянием цГМФ происходят релаксация гладкомышечных волокон сосудистой стенки, торможение активности тромбоцитов и макрофагов. Повышение уровня цГМФ приводит к снижению концентрации ионов кальция в цитозоле клеток и ослаблению связи между миозином и актином, что и позволяет клеткам расслабляться, т.е. принимать первоначальную форму и размеры. Действует NO очень быстро. Образование цГМФ происходит через 5 с, а начало расслабления гладких мышц — через 10 с после добавления NO в культуру изолированных кровеносных сосудов. Расслабление мышечных клеток связано с внешними по отношению к клеткам механическими факторами, но не внутриклеточными процессами. Для гладких мышц сосудов матки — это половые гормоны, действие которых опосредует NO [59, 69, 70].

NO химически нестабилен: в сосудистом эндотелии он представляет собой короткоживущий (не более 1 с) вазоактивный субстрат, который играет ключевую роль в эндотелийзависимой релаксации, снижении миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию и окислении липопротеинов низкой плотности. Разрушение NO происходит под воздействием гемоглобина, супероксидных анионов и растворенного в плазме кислорода, поэтому он является локальным регулятором сосудистого гомеостаза. В артериальной крови NO инактивируется в реакции с оксигемоглобином до нитрата и метгемоглобина, а в венозной крови образуется нитрозогемоглобин, который является источником локального образования NO и важным регулятором тонуса сосудов микроциркуляторного русла [8, 35].

Для демонстрации NO-синтаз в стенке сосудов используется гистохимический метод на NADPH-диафоруазу и иммуногистохимический — для выявления NOS. Не являются в этом отношении исключением и сосуды матки. Имеются немногочисленные сообщения о наличии в стенке крупных приносящих артерий этого органа NADPH-диафоруазы и NOS [15, 23]. Иммуногистохимическими исследованиями установлено, что в эндотелии ствола маточной артерии определяется только eNOS [34]. Интенсивность реакции значительно возрастает при беременности или введении эстрогена,

обеспечивая ремоделирование сосудов при воздействии этих факторов [42, 48]. nNOS выявляется в нервных волокнах адвентиции артерий, а iNOS — в мышечных клетках артерий, но только во время беременности, что позволяет участвовать им в эндотелийнезависимой вазодилатации [46].

Во внутриорганный сосудистой сети матки локализация NADPH-диафоразы и NOS подробно не изучалась. Гистохимическим методом на NADPH-диафору продукт реакции нами установлен в эндотелии и средней оболочке относительно крупных и мелких внутриорганных артерий матки (рис. 2, а). И хотя во внутриорганных артериях матки даже одного калибра интенсивность реакции может существенно отличаться, топохимия фермента остается неизменной. Высокая активность NADPH-диафоразы постоянно определяется в периваскулярных тучных клетках эндометрия и миометрия, количество которых варьирует от одиночных клеток до обширных скоплений (см. рис. 2, б). В последние годы тучным клеткам матки отводится важная роль не только в регуляции вазомоторики, но и эстрального цикла, процессах имплантации и развития эмбриона, иммунных реакциях и т.д. [68, 76].

При иммуногистохимическом исследовании в эндотелии внутриорганных артерий выявляется исключительно eNOS (см. рис. 2, в). Причем в одних артериях глыбки преципитата в эндотелии располагаются очень плотно по всему внутреннему периметру, четко отграничивая монослой клеток от окружающей ткани, в других, зачастую проходящих рядом, мелкозернистый осадок занимает относительно небольшой сегмент периметра артерий. Подсчеты показывают, что количество артерий, маркированных NADPH-диафоразой, в 1,5–3 раза больше, чем при иммуногистохими-

ческой реакции на eNOS. Выявленные различия более выражены при сопоставлении относительно крупных артерий и сокращаются по мере уменьшения их диаметра. iNOS в структурных элементах внутриматочных артерий в обычных условиях жизнедеятельности организма не определяется, но ее маркеры установлены в тучных клетках (см. рис. 2, г). В прекапиллярных артериолах, капиллярах и особенно в железах матки высокая активность NADPH-диафоразы и eNOS наблюдается преимущественно в фазу проэструс (рис. 3, а, б). В остальные фазы цикла в большинстве капилляров интенсивность реакции невысока. eNOS, вызывая усиление синтеза NO в эндотелии, способствует дилатации артерий. В результате сопротивление в них значительно понижается, а кровоток в нижележащих отделах сосудистого русла возрастает. Экспериментально установлено, что при значительном увеличении потока крови в регуляцию сосудистого тонуса вовлекаются и другие механизмы, что позволяет поддерживать в этих условиях адекватный обмен между кровью и тканью [7, 15]. nNOS отсутствует в стенке артериол и капилляров матки в течение всего полового цикла, а iNOS определяется в отдельных капиллярах только в фазу эструс (см. рис. 3, в).

В капиллярах матки NO может участвовать в регуляции, по крайней мере, двух важнейших функций: обменной и сигнальной. Имеются материалы, что NO оказывает непосредственное влияние на интенсивность эндотелийзависимого транспорта молекул. Донор оксида азота L-аргинин в малых дозах вызывает достоверное снижение активности транспортных ферментов — Na^+ , K^+ АТФазы и Mg^{2+} АТФазы, связанных с люминальной поверхностью эндотелия капилляров, а его блокатор L-NAME — повышение [1, 6]. Поскольку данный эффект не зависит от при-

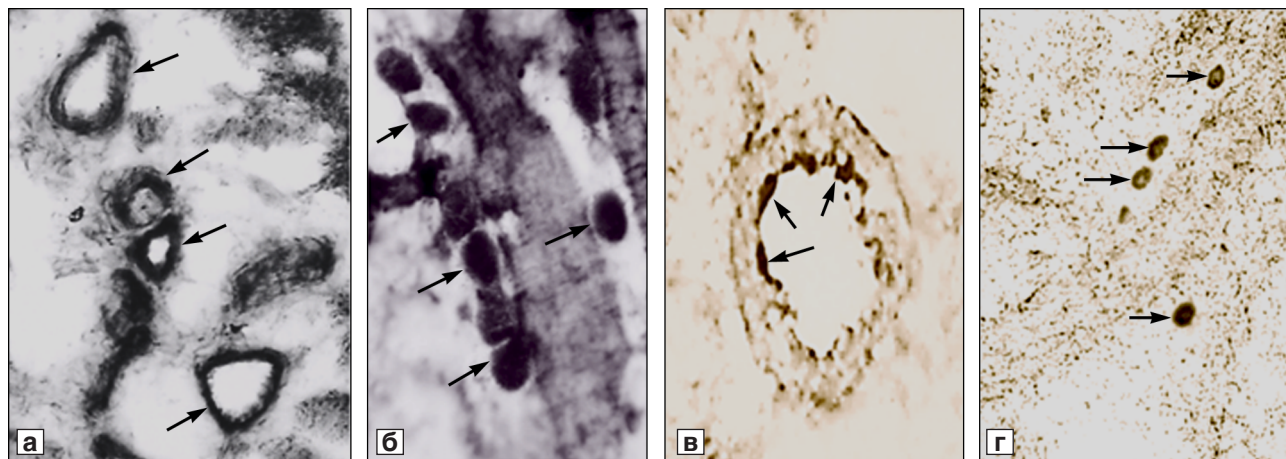


Рис. 2. Локализация NADPH-диафоразы (а, б), eNOS (в) и iNOS (г) во внутриорганных сосудах и тучных клетках (стрелки) матки крыс.

Ув.: а, г — об. 20, ок. 10; б, в — об. 40, ок. 10

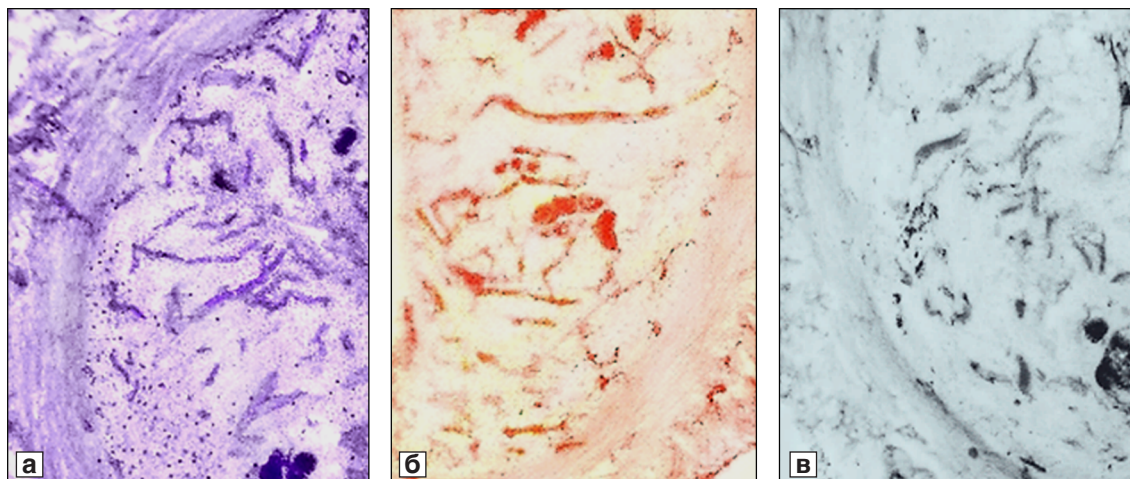


Рис. 3. Реакция на NADPH-диафоразу (а), eNOS (б), iNOS (в) в капиллярах эндометрия крыс.

а, б — фаза проэструс; в — фаза эструс. Об. 10, ок. 10

сутствия ионов кальция, скорее всего, он связан с активацией iNOS. При блокаде синтеза NO происходит компенсаторное увеличение транспорта воды и газов через межэндотелиальные контакты за счет торможения ингибирующего влияния кавеолина на eNOS [23, 64]. В плазматической мембране эндотелиоцитов eNOS ассоциирована с кавеолином, но в таком состоянии ее активность невысока. Под влиянием ряда рецепторзависимых стимулов (ацетилхолин, брадикинин, гистамин), способствующих вытеснению энзима из комплекса кавеолин — NOS и повышающих концентрацию кальция в эндотелиоцитах, происходят высвобождение eNOS из плазматической мембраны, ее активация кальций-кальмодулином, окисление L-аргинина и синтез небольших количеств NO. Повышение продукции NO и пероксинитрита в эндотелии при дефиците кавеолина-1 приводит к нарушению обменной функции капилляров. Компонентами цикла оксида азота регулируется также система трансцеллюлярного транспорта инсулина: введение ингибитора NO-синтазы уменьшает, а доноры оксида азота увеличивают его трансэндотелиальный транспорт [2, 73]. Тем же путем перемещается хемокин MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). Транспорт MCP-1 является кавеолинзависимым и также, как аквапоринзависимый транспорт воды, регулируется эндотелием [66]. При связывании специфических рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток активируется кавеолинзависимый транспорт.

Интраорганные кровеносные сосуды женских репродуктивных органов часто рассматривают в качестве основной мишени для действия половых гормонов [11, 42, 50]. В стенке артерий матки идентифицированы рецепторы эстрадиола — α

и β , одновременно являющиеся транскрипционными факторами, через которые опосредуется гормональный эффект. Реакция этих двух подтипов рецепторов зависит от лиганда, поэтому они могут играть неодинаковую роль в регуляции генов. Эстрогены связываются с рецепторами, ассоциированными с ядром и плазматическими мембранами клеток, митохондриями и лизосом. Происходят усиленное образование микровезикул, отток кальция, ускорение транспорта глюкозы и аминокислот, высвобождение некоторых лизосомных ферментов, а также гистамина и серотонина из тучных клеток, лежащих периваскулярно [15, 68]. Совсем недавно в сосудах матки доказано существование еще одного типа рецептора эстрогена — GPER (G protein-coupled estrogen receptor), ассоциированного с G-белком, вазодилаторный эффект которого связан с выработкой NO эндотелием сосудов женских репродуктивных органов [28, 69]. Эстрогены изменяют основные параметры кровотока, оказывая влияние на рецепторы гладких миоцитов прекапиллярных сфинктеров через NO-cGMP-сигнальный путь [69]. Воздействуя на липидный состав плазматических мембран клеток-мишеней, эстрогены модифицируют рецепторно-сигнальные системы и изменяют жидкокристаллическое состояние мембраны, в которую встроены транспортные ферменты, приводя к их конформационным превращениям. Имеются экспериментальные доказательства зависимости возрастных, внутрисуточных преобразований в течение полового цикла и при беременности активности транспортных ферментов в стенке мелких внутриорганных сосудов женских половых органов от концентрации эстрогенов [3, 10, 11, 48, 50].

Прогестерон оказывает свое влияние на клетки-мишени через собственные рецепторы. На плазматической мембране и внутри клетки выявлены специфические участки связывания, которые опосредуют быстрые (мс) и медленные (около 1 ч) биологические эффекты гестагенов [58, 60]. Внутриклеточные рецепторы прогестерона относятся к суперсемейству лигандактивируемых транскрипционных факторов [62]. В эндометрии выявлены две основные изоформы рецепторов прогестерона: А и В [37]. Обе изоформы кодируются одним геном, но возникают в результате действия разных промоторов. Действие того или иного промотора, т.е. области, определяющей инициацию транскрипции, направлено на определенный вид ткани и дополнительно контролируется эндокринными и паракринными факторами [44, 50]. По распределению в тканях и экспрессии в репродуктивном цикле мембранные рецепторы прогестерона подразделяются на три типа: α , β , γ . В репродуктивных органах человека, таких как яичник и плацента, мембранные рецепторы представлены типом mRP- α [40]. При контакте мембранного рецептора прогестерона с гормоном диссоциируется ингибиторный G-белок.

Присутствие рецепторов прогестерона доказано в артериях, венах и капиллярах матки. Через собственные рецепторы прогестерон увеличивает экспрессию eNOS и тем самым синтез оксида азота, ингибируя при этом секрецию контрактильного фактора эндотелия (EDCF) и эндотелина-1 [58]. Прогестерон может оказывать прямое влияние на сосудистую стенку путем регуляции синтеза и выделения NO из эндотелиальных клеток [52]. В общей сложности прогестерон регулирует экспрессию 94 генов. В результате активации специфических генов прогестерон-рецепторным комплексом происходят стимуляция гликогенолиза, метаболизма циклических нуклеотидов, повышение уровня простагландинов, пролактина, активатора плазминогена. Прогестерон усиливает активность изоцитратдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы, а также катепсина D, глутаминтрансферазы, глюкозо-6-фосфатазы, АТФазы, щелочной фосфатазы [57, 67]. Однако в сосудах матки увеличение активности транспортных ферментов — Na^+ , K^+ АТФазы и Mg^{2+} АТФазы — при однократном использовании прогестерона отмечено только у овариоэктомированных крыс, тогда как у интактных животных при его введении выявлено снижение интенсивности реакции [15]. Вместе с тем, при ежедневном применении прогестерона в течение 2 сут установлено повышение активности щелочной фосфатазы в капиллярах яичника, а при

7-суточном использовании препарата — обратный эффект [11].

Транспортная функция эндотелия капилляров, безусловно, имеет решающее значение для трофики любого органа. Эндотелий капилляров представляет собой физиологически активный, динамичный и пластичный барьер, который позволяет изменять интенсивность прохождения различных веществ через него в зависимости от запросов окружающей ткани. Сигнальной молекулой в данном случае может выступать NO, синтез которого контролируется не только eNOS, находящейся в эндотелии капилляров матки, но и в эпителии желез эндометрия [9, 15]. Сигналы завершаются при снижении концентрации NO, вследствие уменьшения его продукции, а также в результате реакций с внутриклеточными молекулярными компонентами или выхода их из клеток [21, 73].

Сероводород

H_2S в отличие от NO является стойким соединением, обеспечивая развитие долговременного возбуждения с более широкой зоной воздействия [21, 30, 36]. Эндогенно H_2S синтезируется преимущественно пиридоксаль-5'-фосфат-зависимыми ферментами — цистатионин β -синтазой (CBS) и цистатионин γ -лиазой (CSE). Оба они являются цитозольными ферментами, регулируя метаболизм аминокислот, содержащих серу, начиная с бактерий и до млекопитающих. CBS катализирует синтез цистатионина, превращая гомоцистеин в серин, а CSE катализирует образование α -кетобутирата, NH_4^+ и цистатионина. CBS катализирует синтез H_2S из цистеина β -элиминацией, CSE — β -дисульфидные связи в реакции образования H_2S из цистеина (тиоцистеина) [31, 36]. Тиоцистеин может вступать во взаимодействие с цистеином или другими тиолами. Субстратом для образования H_2S является L-цистеин, который поступает в организм с продуктами питания или синтезируется из L-метионина, а также образуется в результате распада аминокислот.

Экспрессия CBS на транскрипционном уровне регулируется глюкокортикоидами, циклическим АДФ, S-аденозил-L-метионином, гемом, пиридоксаль-5'-фосфатом. Уровень его активности зависит от внутриклеточного Ca^{2+} и белка кальмодулина, связывающего ионы кальция, т.е. H_2S синтезируется в ответ на вход катионов кальция в клетку, стимулируя, в свою очередь, увеличение активности цАМФ [2, 30, 45], а возможно, и цГМФ [20]. Но основным участником внутриклеточной сигнализации для H_2S является цАМФ, хотя CSE, как и конститутивные NO-синтазы,

селективно активируется комплексом Ca^{2+} — кальмодулин. У млекопитающих CSE преобладает в гладкой мускулатуре желудка и кишечника, CBS в наибольшем количестве определяется в печени, слизистой оболочке желудка, легких, почках, нейронах головного и спинного мозга [4, 13, 27, 36, 74].

Распространение сероводорода в репродуктивных органах изучено очень слабо. В яичнике мыши экспрессия CBS установлена в эпителиальных клетках на всех стадиях развития фолликула [10, 11]. В поздних антральных фолликулах CBS-иммунореактивный белок выявлен в гранулезных клетках, примыкающих к антруму, и в кумулюсных клетках, расположенных вокруг овоцита. Опубликованы материалы о влиянии H_2S на сократительную способность миомерия мыши [51]. В этом процессе принимают участие оба пиридоксаль-5'-фосфат-зависимых фермента, обладающих способностью превращать цистеин в H_2S в гладкомышечных клетках матки. Сократительная способность матки уменьшается при подавлении экспрессии каждого из этих ферментов, но особенно значительно при использовании блокатора CSE. У мышей с нокаутом гена CSE (–/–) влияние H_2S на сократительную способность миомерия заметно снижается. По другим данным, CBS и CSE играют одинаково важную роль в обеспечении физиологических процессов матки, однако значение каждого из них зависит от фазы полового цикла, наличия или отсутствия беременности и других факторов [24].

Свойства H_2S в сосудистой системе начали изучать совсем недавно. По некоторым данным, этот газ является важнейшей составной частью эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF), оказывающего релаксирующее действие на сосуды [19, 78]. Аппликация препаратов, блокирующих действие EDHF, на внутреннюю поверхность аорты уменьшает вазорелаксирующий эффект H_2S . В интактном эндотелии H_2S , по-видимому, обеспечивает дополнительное высвобождение EDHF, потенцируя и пролонгируя действие этого фактора. Применение H_2S приводит к умеренному (на 12–30 мм рт. ст.), но стойкому уменьшению артериального давления у крыс и его повышению у мышей с нокаутом гена CSE [12, 25, 82]. Физиологические концентрации H_2S (125 мМ) *in vitro* индуцируют релаксацию аорты и воротной вены у крыс.

В отличие от других газотрансмиттеров, активирующих гуанилатциклазу, вазодилаторное действие H_2S в сосудах связано с увеличением синтеза цАМФ. Сероводород активирует работу мембранных АТФ-зависимых калиевых каналов, через

которые ионы калия из внеклеточной среды попадают внутрь клетки [39, 81]. Вазомоторный эффект H_2S проявляется либо в результате его прямого воздействия на Ca^{2+} -каналы мышечных клеток, либо на АТФ-зависимые К-каналы. Их открытие ведет к гиперполяризации гладких миоцитов, закрытию потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и сокращению поступления ионов кальция в клетку. Снижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} индуцирует релаксацию сосудистых миоцитов. Эффект релаксации не развивается при блокаде АТФ-зависимых К-каналов, в связи с чем высказывается мнение, что H_2S является основным модулятором кальциевого гомеостаза, индуцирующим поступление ионов кальция в цитозоль клеток через Ca^{2+} -каналы L-типа [82]. В экспериментах на лабораторных мышах было установлено, что при расслаблении гладкой мускулатуры сосудов, вызванном H_2S , артериальное давление понижается, однако частота сердечных сокращений не меняется.

Некоторые исследователи считают CSE основным H_2S -продуцирующим ферментом в стенке артерий [43, 75, 78]. Приводятся доказательства, что заглавная роль в продукции H_2S принадлежит 3-меркаптопируватсульфотрансферазе, которая опосредует его эффекты через прямую модуляцию NO [41, 49]. Другие считают, что наиболее важным ферментом для образования H_2S в гладкомышечных клетках артерий многих органов является CBS [12, 13, 30, 63]. Тем более что при воздействии гипоксии или экзогенном введении H_2S только ингибитор CBS вызывает существенные изменения изометрического напряжения сегментов артерий. Ингибиторы CSE и меркаптопируватсульфотрансферазы не оказывают существенного влияния на короткую фазу эндотелий-зависимого сокращения и последующую длительную фазу эндотелий-независимой релаксации [82]. В коронарных артериях отмечена экспрессия всех трех H_2S -продуцирующих ферментов [25].

О влиянии сероводорода на кровоснабжение матки и роли в этом процессе H_2S -продуцирующих ферментов известно немного. Представлены материалы, что экзогенное применение H_2S способствует вазодилатации и усилению кровотока в маточной артерии во время беременности и в пролиферативную фазу менструального цикла [24]. При этом в эндотелии и мышечной оболочке артерии наблюдаются высокий уровень экспрессии mRNA CBS и его снижение после использования специфических ингибиторов данного фермента. Несмотря на то, что CSE обнаружен в стенке маточной артерии в пролифе-

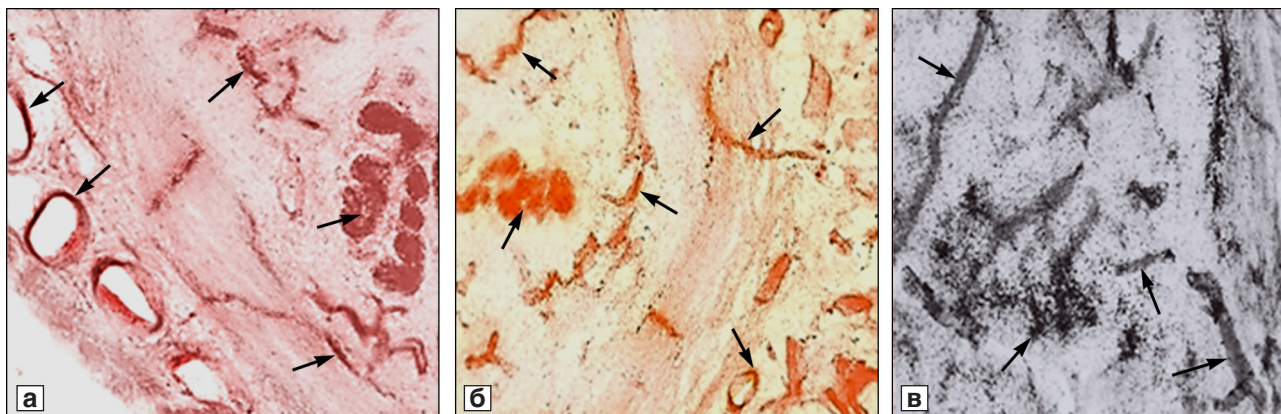


Рис. 4. Распределение CBS (а), CSE (б) и NO-2 (в) во внутриорганных сосудах матки крыс.

Стрелки — иммунопозитивные структуры матки. Об. 20, ок. 10

ративную и секреторную фазы полового цикла, а также во время беременности, уровень ее экспрессии мало зависит от этих факторов. На модели культуры эндотелиальных клеток маточной артерии человека установлено, что в H_2S -стимулированное увеличение кровотока матки во время беременности, помимо CBS, вовлечены VEGF и NO [63, 80]. По данным авторов, беременность не только увеличивает эндотелиальную продукцию H_2S , но и VEGF-стимулированный ангиогенез.

Во внутриорганных артериях и капиллярах матки изучение локализации ферментов, участвующих в образовании H_2S , насколько нам известно, не проводилось. По нашим данным, мелкозернистый преципитат, образующийся при иммуногистохимической реакции на CBS и CSE, выпадает в эндотелии и мышечной оболочке внутриорганных сосудов матки (рис. 4, а, б). Помимо того, положительная реакция на CBS наблюдается в железах, децидуальных клетках и капиллярах эндометрия. По нашим подсчетам, количество крупных внутриорганных артерий матки с положительной реакцией на CSE и CBS мало отличается между собой. Различия возрастают по мере сокращения диаметра артерий и достигают максимальных значений среди артериол и капилляров. В более тонких артериях и капиллярах экспрессия CBS наблюдается чаще. Вместе с тем, если в крупных артериях маркеры обоих ферментов наблюдаются в эндотелии и мышечных клетках, то в артериолах и капиллярах преимущественно в эндотелии, что подтверждают результаты электронно-гистохимических исследований [15]. Заметим, что, наряду с иммунопозитивными сосудами, в матке имеются достаточно большое количество сосудов, в которых экспрессии исследуемых ферментов не наблюдается.

Таким образом, синтез H_2S может проходить в крупных и мелких сосудах матки, в которых выявлена экспрессия CBS и CSE. Но их локализация в сосудах разного калибра имеет определенные особенности. Механизм вазомоторного действия H_2S в эндотелии и мышечных клетках маточных артерий может существенно различаться. Известно, что в гладкомышечных клетках эффект дилатации развивается в результате прямого действия H_2S на Ca^{2+} и АТФ-зависимые К-каналы, открытие которых ведет к гиперполяризации и релаксации гладких миоцитов [2, 27]. В эндотелии H_2S может выступать либо как первичный фактор, инициирующий активность миоцитов через миоэндотелиальные контакты, либо как посредник в высвобождении других вазорелаксантов, прежде всего, оксида азота, не оказывая непосредственного влияния на тонус гладких миоцитов [49].

Монооксид углерода

В организме человека и животных СО образуется в микромолярных концентрациях в результате расщепления гема ферментом гемоксигеназой. При расщеплении субстрата, помимо СО, высвобождаются также биливердин, быстро превращающийся в билирубин под действием биливердинредуктазы, и двухвалентное железо, которое приводит к синтезу активных форм кислорода [21, 33, 77]. Молекула гема — небелковый компонент гем-протеинов (миоглобина, гемоглобина, цитохромов и пр.) — непосредственный и, возможно, единственный субстрат для образования СО в организме. В окислительном превращении гема участвуют 3 изоформы гемоксигеназы: индуцибельная HO-1 (белок теплового шока Hsp32), играющая важную роль в адаптации различных клеток и тканей при действии стрессорных факторов, апоптозе, патологии, консти-

тутивная НО-2, определяющая скорость деградации гема в норме, и НО-3, функциональное значение которой доподлинно неизвестно.

Синтез СО увеличивается в ответ на повышение цитозольной концентрации кальция, активацию протеинкиназы С и тирозинкиназ. СО, как и NO, повышает уровень цГМФ, оказывая расслабляющее действие на гладкомышечные клетки, но в отличие от него является относительно стойким соединением с широкой зоной воздействия [33, 77]. И хотя СО активирует гуанилатциклазу почти в 30 раз слабее, чем NO, за счет своей химической стабильности может оказывать на сосуды более слабые, но долговременные тонические эффекты. Мишенями СО в тканях могут быть растворимая гуанилатциклаза, которую он активирует, потенциал-зависимые калиевые каналы и кальций-активируемые калиевые каналы. Кроме того, СО взаимодействует с гемсодержащими белками, включая цитохром С-оксидазу, цитохром Р450 и гемсодержащие факторы транскрипции. Активность ферментов подавляется протопорфиринами (оловомезопорфирин, цинкпротопорфирин), ингибирующими метаболизм гема и образование НО-1 и НО-2 у млекопитающих.

В период беременности СО является важнейшим элементом, влияющим на функцию фетоплацентарной системы и плода, оказывает положительное действие на имплантацию и плацентацию, обеспечивает рост, развитие и выживаемость плода [79]. СО обеспечивает нормализацию эстрального цикла при его нарушениях и дефиците эстрогенов в постменопаузе, стимулирует продукцию половых гормонов, лактацию, оказывает вазо- и цитопротективное действие, вызывает снижение тонуса матки во время беременности [22, 56]. Однако не все с этим согласны, считая, что влияние системы НО–СО на сократительную активность миометрия во время беременности сильно преувеличено [18].

В физиологических условиях в миометрии определяются конститутивная и индуцибельная изоформы гемоксигеназы, однако во время беременности их концентрация многократно возрастает. В этот период для нормальной работы матки особое значение имеет НО-1, которая обеспечивает нескольких ключевых событий в первой половине беременности. Удаление локуса гена *Hmox1*, кодирующего НО-1 у мышей, приводит к повышению плодной летальности. Экспрессия НО-1 в матке положительно коррелирует с уровнем эстрогена и прогестерона, тогда как НО-2 — только прогестерона [79]. Поэтому в фазу проэструса имеет место значительное увеличение экспрессии НО-1, а в фазу метаэструса — НО-2 и НО-1.

Наличие НО-2 в большой группе нейроэндокринных клеток передней доли гипофиза предполагает участие СО в центральных механизмах регуляции функций репродуктивной системы. Использование донора НО-2 увеличивает, а ингибиторы фермента снижают секрецию гонадотропинов и пролактина. Введение животным гемина приводит к стимуляции гонадотропин-индуцированной секреции андростендиона и эстрогенов у небеременных крыс и прогестерона у беременных животных [16].

В последние годы появились доказательства, что эндогенно продуцируемый СО вызывает длительное расширение сосудов матки [15]. Но особенно сильный эффект СО отмечен в отношении артериального русла мозга и сердца [5, 17, 38, 61]. Внутривентрикулярное введение протопорфирина цинка IX (ZnPP) вызывает сокращение диаметра сосудов и плотности потока крови. Наиболее выраженные изменения диаметра наблюдаются среди крупных артерий, обладающих развитой мышечной оболочкой. В этих сосудах эффект донора СО и ингибитора гемоксигеназы оказался сильнее и продолжительнее, чем в мелких артериях и артериолах.

В крупных артериях СО оказывает свое действие преимущественно на гладкомышечные клетки. В этих сосудах эффект донора СО и ингибитора гемоксигеназы оказался сильнее и продолжительнее, чем в мелких артериях и артериолах. В отличие от NO сосудорасширяющий эффект СО проявляется и в деэндоотелизированных артериях, хотя в данном случае действие СО не столь выражено, как в сосудах с сохраненным эндотелием [38, 61]. СО способен вызывать релаксацию изолированных мышечных клеток артерий. Мишенями действия СО в гладкомышечных клетках артерий могут быть потенциал-зависимые калиевые каналы, а также Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы [33, 77]. СО увеличивает К-зависимый ток и индуцирует гиперполяризацию в изолированных гладкомышечных клетках сосудов.

Иммуногистохимический маркер НО-2 определяется в стенке крупных и мелких внутриматочных артерий, но не наблюдается в венах [9, 15]. При этом локализация и обильность продукта реакции во многом зависят от диаметра артерий. В крупных артериях матки с развитой средней оболочкой гранулярный осадок, маркирующий локализацию НО-2, наиболее плотно откладывается в гладкомышечных клетках. В артериях среднего и мелкого калибров интенсивность реакции возрастает в эндотелии. НО-2 в миоцитах выполняет функцию модулятора сосу-

дистого тонуса [38]. Мелкогранулярный осадок коричневого цвета, образующийся при иммуногистохимической реакции на NO-2, откладывается также в капиллярах эндометрия и миометрия, окрашивая их в зависимости от плотности отложения преципитата в разные оттенки коричневого цвета (см. рис. 4, г).

СО-индуцированная вазорелаксация прекращается при блокировании цГМФ и Ca^{2+} -активируемых калиевых каналов. В более мелких спиральных артериях, наряду с миоцитами, иммуногистохимические маркеры NO-2 наблюдаются в эндотелии. Содержание сосудов с энзимопозитивным эндотелием в матке возрастает по мере уменьшения диаметра артерий. В физиологических условиях NO-1 в сосудах матки не определяется [9, 15].

Долгое время считалось, что эндотелий не играет существенной роли в СО-индуцированной вазорелаксации. Однако не так давно экспрессия NO-2 была установлена в эндотелии мелких пиальных, коронарных и брыжеечных артерий у крыс в обычных условиях существования организма, а NO-1 — при гипертензии [14, 17, 38, 54, 61]. По современным представлениям, эндотелий играет ведущую роль в обеспечении вазомоторики мелких артерий. Любое проявление активности этих сосудов связано с гиперполяризацией эндотелия, после чего генерируемый в них электрический сигнал через миоэндотелиальные соединения передается сосудистым миоцитам.

Взаимодействие газотрансмиттеров в регуляции вазомоторики

В последние годы появились экспериментальные доказательства, что регуляция тонуса сосудов осуществляется в тесном взаимодействии всех трех рассмотренных выше газотрансмиттеров, которые могут модулировать активность друг друга [30, 53, 80]. Молекулы СО и NO имеют несомненное функциональное сходство, хотя вазомоторный эффект СО слабее, чем NO и H_2S . СО-продуцирующие ферменты, также как eNOS, локализованы в эндотелии артериальных сосудов матки и через него способны влиять на сократительные клетки артерий. СО и NO активируют растворимую гуанилатциклазу, что ведет к многократному увеличению цГМФ, хотя эта способность у СО ниже, чем у NO [47].

H_2S в физиологических концентрациях, как СО и NO, расширяет артерии, но с помощью активации АТФ-чувствительных калиевых каналов и увеличения продукции цАМФ. На синтез H_2S оказывает влияние NO, который повышает активность CSE в сосудах [49]. Такое взаи-

модействие NO и H_2S -опосредованных сигнальных систем может происходить через нитрозилирование свободных SH-групп в составе CSE, а также через активацию протеинкиназы G [53]. Ингибиторы CSE (DL-propargylglycine и β -cyano-L-alanine) снижают внутриклеточную продукцию цГМФ в гладкомышечных клетках аорты крысы, тогда как доноры H_2S вызывают ее увеличение. В присутствии ингибиторов фосфодиэстераз усиление синтеза цГМФ при действии сероводорода прекращается. Добавление 30 мкМ NaHS снижает релаксирующее действие нитропруссид натрия на гладкомышечные клетки сосудов, а предобработка кольцевых сегментов аорты крысы раствором, содержащим 60 мкМ H_2S , полностью устраняет расслабление, вызванное нитропруссидом натрия [53]. Изменения АТФ-чувствительной калиевой проводимости мембраны являются важным компонентом потенциал-зависимого влияния NO на гладкомышечные клетки артерий. В связи с этим следует ожидать взаимодействия H_2S и NO на данном эффекторе.

При усилении кровотока в маточной артерии, вызванном применением заместительной эстрогенной терапии, отмечено тесное взаимодействие между H_2S и NO [43]. Использование эстрогена стимулирует экспрессию мРНК CBS и eNOS, значительно увеличивая продукцию H_2S и NO, обеспечивающих вазодилатацию в матке у интактных и овариэктомированных овец. Сходная реакция у этих животных отмечена в брыжеечной артерии, тогда как в сонной артерии повышения экспрессии указанных выше ферментов не наблюдается. Ферментные системы СО-NO и CSE/CBS- H_2S потенциально способны к взаимодействию с NO в регуляции органного кровообращения, в том числе маточного [43, 80], тем более что экспрессия NO и NOS часто проходит совместно. Предполагается, что в этих случаях NO активирует NO, которая в дальнейшем стимулирует образование цГМФ, преимущественно путем СО-сигнализации. При этом NO не только потенцирует цГМФ-опосредованную сигнализацию, но и работает как ретроградный мессенджер для СО-сигнализации [47].

Роль систем NO/СО, CSE/CBS- H_2S и NO/NOS в управлении функциями сосудов все последние годы активно изучается, но пока не до конца понятно, как эти системы взаимодействуют между собой. Несмотря на то, что физиологическое значение и механизмы вазомоторного действия газотрансмиттеров во многом близки, их нельзя назвать полными синергистами, так как в ряде случаев они подавляют активность

друг друга, а их эффекты на одни и те же тканевые мишени нередко различаются.

Заключение. Несмотря на то, что внутриорганный кровеносный русло является основным звеном для адекватного кровоснабжения органов структур, в матке его строение, функции и механизмы регуляции практически не изучены. Приведенные материалы, с одной стороны, подчеркивают значимость NO, CO и H₂S в регуляции сократимости гладких мышц сосудов, проницаемости капилляров, с другой — указывают на необходимость дальнейших исследований роли газотрансмиттеров в общей системе регуляции гемодинамики матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Е. М., Марков Х. М., Баканов М. И. Влияние системы L-аргинина-оксид азота на активность АТФаз и перекисное окисление липидов в эритроцитах детей с астматическим бронхитом // Бюл. exper. биол. 1999. № 3. С. 340–343 [Vasil'eva E. M., Markov Kh. M., Bakanov M. I. Influence of L-arginine-nitric oxide system on the activity of ATP and lipid peroxidation in erythrocytes of children with asthmatic bronchitis // Byulleten' eksperimental'noi biologii. 1999. № 3. P. 340–343. In Russ.].
2. Гусакова С. В., Ковалев И. В., Смаглий Л. В., Бирулина Ю. Г., Носарев А. В., Петрова И. В., Медведев М. А., Орлов С. Н., Реутов В. П. Газовая сигнализация в клетках млекопитающих // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46, № 4. С. 53–72 [Gusakova S. V., Kovalev I. V., Smaglyi L. V., Birulina Y. G., Nosarev A. V., Petrova I. V., Medvedev M. A., Orlov S. N., Reutov V. P. Gas signaling in mammalian cells // Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2015. Vol. 46, № 4. P. 53–72. In Russ.].
3. Каргалова Е. П., Коцюба А. Е., Черток В. М., Момот Л. Н., Храмова И. А. Влияние эстрадиола на временную организацию микроциркуляторного русла яичников крыс // Тихоокеанск. мед. журн. 2019. № 1. С. 41–45 [Kargalova E. P., Kotsyuba A. E., Chertok V. M., Momot L. N., Khramova I. A. The effect of estradiol on the temporary organization of the rat ovarian microvasculature // Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal. 2019. № 1. P. 41–45. In Russ.].
4. Коцюба А. Е., Черток В. М. Иммуногистохимическое исследование H2S-позитивных нейронов в некоторых ядрах продолговатого мозга и моста человека при артериальной гипертензии // Журн. неврол. и психиатр. 2012. № 1. С. 54–59 [Kotsyuba A. E., Chertok V. M. Immunohistochemical study of H (2)S-positive neurons in some brain structures of people with arterial hypertension // Zhurnal neurologii i psikiatrii. 2012. Vol. 112, № 1. P. 54–59. In Russ.].
5. Коцюба А. Е., Черток В. М., Черток А. Г. Возрастные особенности СО-опосредованной реакции пиллярных артерий разного диаметра у крыс // Бюл. exper. биол. 2016. Т. 162, № 11. С. 612–617 [Kotsyuba A. E., Chertok V. M., Chertok A. G. Age-specific characteristics of CO-mediated reaction of the pial arteries of various diameters in rats // Byulleten' eksperimental'noi biologii. 2016. Vol. 162, № 11. P. 612–617. In Russ.].
6. Марков Х. М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. 2000. Т. 45, № 4. С. 43–47 [Markov Kh. M. The role of nitric oxide in the pathogenesis of childhood diseases // Rossiiskii Vestnik perinatologii i pediatrii. 2000. Vol. 45, № 4. P. 43–47. In Russ.].
7. Немков Ю. К., Черток А. Г., Черток В. М. Влияние шумо-вибрационного воздействия на содержание uNOS-позитивных капилляров матки крыс // Морфология. 2018. Т. 153, вып. 3. С. 197–198 [Nemkov Yu. K., Chertok V. M., Chertok A. G. Effect of exposure to noise-vibration on the content of uNOS-positive capillaries in rat uterus // Morphologiya. 2018. Vol. 153, № 3. P. 197–198. In Russ.].
8. Реутов В. П., Черток В. М. Новые представления о роли вегетативной нервной системы и систем генерации оксида азота в сосудах мозга // Тихоокеанск. мед. журн. 2016. № 2. С. 10–19 [Reutov V. P., Chertok V. M. The new understanding of the autonomic nervous system role and the nitric oxide generating system in the brain vessels // Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal. 2016. Vol. 64, № 2. P. 10–19. In Russ.].
9. Храмова И. А., Черток В. М., Коцюба А. Е., Черток А. Г. Структурная организация кровеносной системы матки // Тихоокеанск. мед. журн. 2018. Т. 73, № 3. С. 13–23 [Khramova I. A., Chertok V. M., Kotsyuba A. E., Chertok A. G. Structural organization of the uterus circulatory system // Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal. 2018. Vol. 73, № 3. P. 13–23. In Russ.].
10. Черток В. М., Зенкина В. Г. Регуляция функций яичников: участие газовых трансммиттеров NO, CO и H₂S // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46, № 4. С. 74–89 [Chertok V. M., Zenkina V. G. Regulation of ovarian function: Part of the gas transmitters NO, CO and H₂S // Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2015. Vol. 46, № 4. P. 74–89. In Russ.].
11. Черток В. М., Зенкина В. Г., Каргалова Е. П. Функциональная морфология яичника. Владивосток: Медицина ДВ, 2015. 154 с. [Chertok V. M., Zenkina V. G., Kargalova E. P. Functional morphology of the ovary. Vladivostok: Meditsina DV, 2015. 154 p. In Russ.].
12. Черток В. М., Коцюба А. Е. Иммунолокализация цистатионин β-синтазы и цистатионин γ-лиазы в стенке артерий головного мозга у нормо- и гипертензивных крыс // Докл. Акад. наук. 2012. Т. 445, № 5. С. 602–605 [Chertok V. M., Kotsyuba A. E. Immunodetection of cistathionine β-Synthase and cistathionine γ-Liase in the walls of cerebral arteries in normo- and hypertensive rats // Doklady Akademii nauk. 2012. Vol. 445, № 5. P. 602–605. In Russ.].
13. Черток В. М., Коцюба А. Е. Особенности распределения ферментов синтеза H₂S в стенке церебральных артерий у крыс // Бюл. exper. биол. и мед. 2012. Т. 154, № 7. С. 116–120 [Chertok V. M., Kotsyuba A. E. Distribution of H₂S synthesis enzymes in the walls of cerebral arteries in rats // Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2012. Vol. 154, № 7. P. 116–120. In Russ.].
14. Черток В. М., Коцюба А. Е., Черток А. Г. Распределение гемоксигеназ в стенке артерий мягкой оболочки мозга крыс // Морфология. 2017. Т. 151, вып. 1. С. 33–38 [Chertok V. M., Kotsyuba A. E., Chertok A. G. Distribution of heme oxygenases in the walls of the arteries of the pia mater of the rat brain // Morphologiya. 2017. Vol. 151, № 1. P. 33–38. In Russ.].
15. Черток В. М., Немков Ю. К., Черток А. Г. Внутриорганный кровеносный русло матки. Владивосток: Медицина ДВ, 2018. 208 с. [Chertok V. M., Nemkov Yu. K., Chertok A. G. Intraorgan blood vessels of the uterus. Vladivostok: Meditsina DV, 2018. 208 p. In Russ.].

16. Alexandreanu I.C., Lawson D.M. Effects of chronic administration of a heme oxygenase substrate or inhibitor on progression of the estrous cycle, pregnancy and lactation of Sprague-Dawley rats // *Life Sci.* 2002. Vol. 72, № 2. P. 153–162.
17. Andresen J.J., Shafi N.I., Durante W., Bryan R.M. Effects of carbon monoxide and heme oxygenase inhibitors in cerebral vessels of rats and mice // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291, № 1. P. 223–230.
18. Barber A., Robson S.C., Lyall F. Hemoxygenase and nitric oxide synthase do not maintain human uterine quiescence during pregnancy // *Am. J. Pathol.* 1999. Vol. 155, № 3. P. 831–840.
19. Bellien J., Thuiliez C., Joannides R. Contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factors to the regulation of vascular tone in humans // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 22, № 4. P. 363–377. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00610.x
20. Bibli S.I., Yang G., Zhou Z., Wang R., Topouzis S., Papapetropoulos A. Role of cGMP in hydrogen sulfide signaling // *Nitric. Oxide.* 2015. Vol. 46. P. 7–13.
21. Boehning D., Snyder S.H. Novel neural modulators // *Ann. Rev. Neurosci.* 2003. Vol. 26. P. 105–131.
22. Cella M., Farina M.G., Keller Sarmiento M.I., Chianelli M., Rosenstein R.E., Franchi A.M. Heme oxygenase-carbon monoxide (HO-CO) system in rat uterus: effect of sexual steroids and prostaglandins // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2006. Vol. 99, № 1. P. 59–66.
23. Chen D.B., Jia S., King A.G., Barker A., Li S.M., Mata-Greenwood E., Zheng J., Magness R.R. Global Protein Expression Profiling Underlines Reciprocal Regulation of Caveolin 1 and Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression in Ovariectomized Sheep Uterine Artery by Estrogen/Progesterone Replacement Therapy // *Biol. Reprod.* 2006. Vol. 74, № 5. P. 832–838.
24. d'Emmanuele di Villa Bianca R., Fusco F., Mirone V., Cirino G., Sorrentino R. The Role of the Hydrogen Sulfide Pathway in Male and Female Urogenital System in Health and Disease // *Antioxid. Redox Signal.* 2017. Vol. 27, № 10. P. 654–668.
25. Donovan J., Wong P.S., Roberts R.E., Garle M.J., Alexander S.P.H., Dunn W.R., Ralevic V. A critical role for cystathionine- β -synthase in hydrogen sulfide-mediated hypoxic relaxation of the coronary artery // *Vascul. Pharmacol.* 2017. Vol. 93–95. P. 20–32.
26. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol. Rev.* 2002. Vol. 82, № 1. P. 47–95.
27. Fiorucci S., Distrutti E., Cirino G., Wallace J.L. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 131, № 1. P. 259–271.
28. Fredette N.C., Meyer M.R., Prossnitz E.R. Role of GPER in estrogen-dependent nitric oxide formation and vasodilation // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol. 176. P. 65–72.
29. Freedman J.E., Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1, № 6. P. 1183–1188.
30. Gadalla M.M., Snyder S.H. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter // *J. Neurochem.* 2010. Vol. 113, № 1. P. 14–26.
31. Giuffrè A., Vicente J.B. Hydrogen Sulfide Biochemistry and Interplay with Other Gaseous Mediators in Mammalian Physiology // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018. P. 6290931.
32. Greaves E., Collins F., Critchley H.O., Saunders P.T. ER-dependent effects on uterine endothelial cells are cell specific and mediated via Sp1 // *Human Reproduction.* 2013. Vol. 28, № 9. P. 2490.
33. Gullotta F., di Masi A., Coletta M., Ascenzi P. CO metabolism, sensing, and signaling // *Biofactors.* 2012. Vol. 38, № 1. P. 1–13.
34. Heijden van der O.W., Essers Y.P., Fazzi G., Peeters L.L., De Mey J.G., van Eys G.J. Uterine Artery Remodeling and Reproductive Performance Are Impaired in Endothelial Nitric Oxide Synthase-Deficient Mice // *Biol. Reproduction.* 2005. Vol. 72, № 5. P. 1161–1168.
35. Jin R.C., Loscalzo J. Vascular nitric oxide: formation and function // *J. Blood Meditsina.* 2010. № 1. P. 147–162.
36. Kamoun P. Endogenous production of hydrogen sulfide in mammals // *Amino Acids.* 2004. Vol. 26, № 3. P. 243–254.
37. Kaya H.S., Hantak A.M., Stubbs L.J., Taylor R.N., Bagchi I.C., Bagchi M.K. Roles of progesterone receptor A and B isoforms during human endometrial decidualization // *Mol. Endocrinol.* 2015. Vol. 29, № 6. P. 882–895.
38. Kim Y.M., Pae H.O., Park J.E., Lee Y.C., Woo J.M., Kim N.H., Choi Y.K., Lee B.S., Kim S.R., Chung H.T. Heme oxygenase in the regulation of vascular biology: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities // *Antioxid. Redox Signal.* 2011. Vol. 14, № 1. P. 137–167.
39. Kiss L., Deitch E.A., Szabo C. Hydrogen sulfide decreases adenosine triphosphate levels in aortic rings and leads to vasorelaxation via metabolic inhibition // *Life Sci.* 2008. Vol. 83, № 17–18. P. 589–594.
40. Krietsch T., Fernandes M.S., Kero J., Lösel R., Heyens M., Lam E.W., Huhtaniemi I., Brosens J.J., Gellersen B. Human homologs of the putative G protein-coupled membrane progesterin receptors (mPR α , β , and γ) localize to the endoplasmic reticulum and are not activated by progesterone // *Mol. Endocrinol.* 2006. Vol. 20, № 12. P. 3146–3164.
41. Kuo M.M., Kim D.H., Jandu S., Bergman Y., Tan S., Wang H., Pandey D.R., Abraham T.P., Shoukas A.A., Berkowitz D.E., Santhanam L. MPST but not CSE is the primary regulator of hydrogen sulfide production and function in the coronary artery // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016. Vol. 310, № 1. P. H71–79.
42. Lapointe J., Roy M., St-Pierre I., Kimmins S., Gauvreau D., MacLaren L.A., Bilodeau J.F. Hormonal and spatial regulation of nitric oxide synthases (NOS) (neuronal NOS, inducible NOS, and endothelial NOS) in the oviducts // *Endocrinology.* 2006. Vol. 147, № 12. P. 5600–5610.
43. Lechuga T.J., Zhang H.H., Sheibani L., Karim M., Jia J., Magness R.R., Rosenfeld C.R., Chen D.B. Estrogen Replacement Therapy in Ovariectomized Nonpregnant Ewes Stimulates Uterine Artery Hydrogen Sulfide Biosynthesis by Selectively Up-Regulating Cystathionine β -Synthase Expression // *Endocrinology.* 2015. Vol. 156, № 6. P. 2288–2298.
44. Leonhardt S.A., Boonyaratankornkit V., Edwards D.P. Progesterone receptor transcription and non-transcription signaling mechanisms // *Steroids.* 2003. Vol. 68, № 10–13. P. 761–770.
45. Lowicka E., Beltowski J. Hydrogen sulfide (H₂S) — the third gas of interest for pharmacologists // *Pharmacol. Reports.* 2007. Vol. 59, № 1. P. 4–24.
46. Magness R.R., Shaw C.E., Phernetton T.M., Zheng J., Bird I.M. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries, II: pregnancy effects on NO synthase expression // *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 272. P. H1730–1740.

47. Marazioti A., Bucci M., Ciro C., Coletta C., Vellecco V., Baskaran P., Szabó C., Cirino G., Marques A.R., Guerreiro B., Gonçalves A.M.L., Seixas J.D., Beuve A., Romão C.C., Papapetropoulos A. Inhibition of Nitric Oxide-Stimulated Vasorelaxation by Carbon Monoxide-Releasing Molecules // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31, № 11. P. 2570–2576.
48. Marshall S.A., Senadheera S.N., Jelinic M., O'Sullivan K., Parry L.J., Tare M. Relaxin Deficiency Leads to Uterine Artery Dysfunction During Pregnancy in Mice // *Front. Physiol.* 2018. Vol. 22, № 9. P. 255–267.
49. Mathai J.C., Missner A., Kugler P., Saparov S.M., Zeidel M.L., Lee J.K., Pohl P. NO facilitator required for membrane transport of hydrogen sulfide // *PNAS.* 2009. Vol. 106, № 39. P. 16633–16638. doi: 10.1073/pnas.0902952106
50. Mayra P.R., Rosalina V.L., López G., Iruetagoiena J., Magness R. Regulation of uterine blood flow. I. Functions of estrogen and estrogen receptor α/β in the uterine vascular endothelium during pregnancy // *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 2014. Vol. 79, № 2. P. 129–139.
51. Mitidieri E., Tramontano T., Donnarumma E., Brancalone V., Cirino G., D'Emmanuele di Villa Bianca R., Sorrentino R. I-Cys/CSE/H2S pathway modulates mouse uterus motility and sildenafil effect // *Pharmacol Res.* 2016. Vol. 111. P. 283–289.
52. Molinari C., Battaglia A., Grossini E., Mary D.A., Stoker J.B., Surico N., Vacca G. The effect of progesterone on coronary blood flow in anaesthetized pigs // *Exp. Physiol.* 2001. Vol. 86, № 1. P. 101–108.
53. Nagpure B.V., Bian J.-S. Interaction of Hydrogen Sulfide with Nitric Oxide in the Cardiovascular System // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016. Vol. 2016. 16 p.
54. Naik J.S., O'Donoghue T.L., Walker B.R. Endogenous carbon monoxide is an endothelial-derived vasodilator factor in the mesenteric circulation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. Vol. 284, № 3. P. H838–H845.
55. Nelson S.H., Steinsland O.S., Wang Y., Yallampalli C., Dong Y.L., Sanchez J.M. Increased Nitric Oxide Synthase Activity and Expression in the Human Uterine Artery During Pregnancy // *Circ. Res.* 2000. Vol. 87, № 5. P. 406–411.
56. Němeček D., Dvořáková M., Sedmíková M. Heme oxygenase/carbon monoxide in the female reproductive system: an overlooked signalling pathway // *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 2017. Vol. 8, № 1. P. 1–12.
57. Obermann W.M., Sondermann H., Russo A.A., Pavletich N.P., Hartl F.U. In vivo function of Hsp90 is dependent on ATP binding and ATP hydrolysis // *J. Cell Biol.* 1998. Vol. 143, № 4. P. 901–910.
58. Orshal J.M., Khalil R.A. Gender, sex hormones, and vascular tone // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. Vol. 286, № 2. P. 233–249.
59. Pastore M.B., Talwar S., Conley M.R., Magness R.R. Identification of Differential ER-Alpha Versus ER-Beta Mediated Activation of eNOS in Ovine Uterine Artery Endothelial Cells // *Biol. Reprod.* 2016. Vol. 94, № 6. P. 139.
60. Petz L.N., Ziegler Y.S., Schultz J.R., Kim H., Kemper J.K., Nardulli A.M. Differential regulation of the human progesterone receptor gene through an estrogen response element half site and Sp1 sites // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004. Vol. 88, № 2. P. 113–122.
61. Qin X., Kwansa H., Bucci E., Doré S., Boehning D., Shugar D., Koehler R.C. Role of heme oxygenase-2 in pial arteriolar response to acetylcholine in mice with and without transfusion of cell-free hemoglobin polymers // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008. Vol. 295, № 2. P. 498–504.
62. Scarpin K.M., Graham J.D., Mote P.A., Clarke C.L. Progesterone action in human tissues: regulation by progesterone receptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression // *Nucl. Recept. Signal.* 2009. Vol. 7. P. e009.
63. Sheibani L., Lechuga T.J., Zhang H.H., Hameed A., Wing D.A., Kumar S., Rosenfeld C.R., Chen D.B. Augmented H2S production via cystathionine-beta-synthase upregulation plays a role in pregnancy-associated uterine vasodilation // *Biol. Reprod.* 2017. Vol. 96, № 3. P. 664–672.
64. Siddiqui M.R., Komarova Y.A., Vogel S.M., Gao X., Bonini M.G., Rajasingh J., Zhao Y.Y., Brovkovich V., Malik A.B. Caveolin-1-eNOS signaling promotes p190RhoGAP-A nitration and endothelial permeability // *J. Cell. Biol.* 2011. Vol. 193, № 5. P. 841–850.
65. Smith S.K. Angiogenesis and reproduction // *Br. J. Obstet. Gyn.* 2001. Vol. 108, № 8. P. 777–783.
66. Stamatovic S.M., Keep R.F., Wang M.M., Jankovic I., Andjelkovic A.V. Caveolae-mediated internalization of occludin and claudin-5 during CCL2-induced tight junction remodeling in brain endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284, № 28. P. 19053–19066.
67. Tarachand U., Eapen J. Influence of estrogen, progesterone and estrous cycle on gamma-glutamyltranspeptidase of rat endometrium // *FEBS Lett.* 1982. Vol. 141, № 2. P. 210–212.
68. Theoharides T.C., Stewart J.M. Genitourinary mast cells and survival // *Transl. Androl. Urol.* 2015. Vol. 4, № 5. P. 579–586.
69. Tropea T., De Francesco E.M., Rigracciolo D., Maggiolini M., Wareing M., Osol G., Mandalà M. Pregnancy Augments G Protein Estrogen Receptor (GPER) Induced Vasodilation in Rat Uterine Arteries via the Nitric Oxide – cGMP Signaling Pathway // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, № 11. P. e0141997.
70. Väisänen-Tommiska M.R. Nitric oxide in the human uterine cervix: endogenous ripening factor // *Ann. Med.* 2008. Vol. 40, № 1. P. 45–55.
71. Väisänen-Tommiska M.R., Butzow R., Ylikorkala O., Mikola T.S. Mifepristone-induced nitric oxide release and expression of nitric oxide synthases in the human cervix during early pregnancy // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21, № 8. P. 2180–2184.
72. Walford G., Loscalzo J. Nitric oxide in vascular biology // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1, № 10. P. 2112–2118.
73. Wang H., Wang A.X., Aylor K., Barrett E.J. Nitric oxide directly promotes vascular endothelial insulin transport // *Diabetes.* 2013. Vol. 62, № 12. P. 4030–4042.
74. Wang R. Signal Transduction and the Gasotransmitters. NO, CO and H2S in Biology and Medicine // *Humana Press. Canada,* 2004. 394 p.
75. Webb G.D., Lim L.H., Oh V.M., Yeo S.B., Cheong Y.P., Ali M.Y., El Oakley R., Lee C.N., Wong P.S., Caleb M.G., Salto-Tellez M., Bhatia M., Chan E.S., Taylor E.A., Moore P.K. Contractile and vasorelaxant effects of hydrogen sulfide and its biosynthesis in the human internal mammary artery // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008. Vol. 324, № 1. P. 876–882.

76. Woidacki K., Jensen F., Zenclussen A.C. Mast cells as novel mediators of reproductive processes // *Front. Immunol.* 2013. Vol. 4. P. 29–36.
77. Wu L., Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions and pharmacological applications // *Pharmac. Rev.* 2005. Vol. 57, № 4. P. 585–630.
78. Yang G., Wu L., Jiang B., Yang W., Qi J., Cao K., Meng Q., Mustafa A.K., Mu W., Zhang S., Snyder S.H., Wang R. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine-lyase // *Science*. 2008. Vol. 322, № 5901. P. 587–590.
79. Zenclussen M.L., Casalis P.A., Jensen F., Woidacki K., Zenclussen A.C. Hormonal fluctuations during the estrous cycle modulate heme oxygenase-1 expression in the uterus // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2014. Vol. 5. P. 32.
80. Zhang H.H., Chen J.C., Sheibani L., Lechuga T.J., Chen D.B. Pregnancy Augments VEGF-Stimulated In Vitro Angiogenesis and Vasodilator (NO and H₂S). Production in Human Uterine Artery Endothelial Cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102, № 7. P. 2382–2393.
81. Zhao X., Zhang L.K., Zhang C.Y., Zeng X.J., Yan H., Jin H.F., Tang C.S., Du J.B. Regulatory effect of hydrogen sulfide on vascular collagen content in spontaneously hypertensive rats // *Hypertens. Res.* 2008. Vol. 31, № 8. P. 1619–1630.
82. Zoccali C., Catalano C., Rastelli S. Blood pressure control: hydrogen sulfide, a new gasotransmitter, takes stage // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24, № 5. P. 1394–1396.

GASOTRANSMITTERS IN THE REGULATION OF THE FUNCTIONS OF THE INTRAORGANIC BLOOD VESSELS OF THE UTERUS

V. M. Chertok ¹, I. A. Khramova ², A. Ye. Kotsyuba ¹

Despite the fact that the intraorganic circulatory bed is the main element providing adequate blood supply to organ structures, its structure, functions and regulatory mechanisms in the uterus are largely unknown. The review presents the literature data and own materials on the localization and distribution of gasotransmitters in the intraorganic vessels of the uterus. The cellular and molecular mechanisms of the participation of NO, CO and H₂S in the regulation of the function of these vessels are reviewed.

On the one hand, these materials emphasize the importance of these signaling molecules in the regulation of contractility of the smooth muscles of the blood vessels and capillary permeability, on the other hand, point out the need for further studies of the role of gasotransmitters in the general system of uterine hemodynamic regulation.

Key words: uterus, intraorganic vessels, nitric oxide, carbon monoxide, hydrogen sulfide

¹ Department of Human Anatomy, ² Department of Obstetrics and Gynecology, Pacific State Medical University, 2 Ostryakova St., Vladivostok 690002