

ОБЗОР

УДК 612.13+591.112.3



Регуляция сокращения гладкомышечных клеток сосудов в раннем постнатальном онтогенезе

Д.К. Гайнуллина¹ , О.С. Тарасова^{1,2,*} , А.А. Швецова¹

¹Кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12;

²Кафедра физиологии и патологии, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1

*e-mail: tarasovaos@my.msu.ru

Рост организма в раннем постнатальном онтогенезе связан с изменением функционирования многих систем, в том числе сердечно-сосудистой. Для кровеносной системы новорожденных характерны многочисленные структурные и функциональные особенности, что на системном уровне проявляется в существенно более низком артериальном давлении. В этом обзоре рассмотрены различия механизмов регуляции сокращения гладкомышечных клеток сосудов в раннем постнатальном онтогенезе и во взрослом возрасте, включая возрастные изменения функционирования ионных каналов, активность которых влияет на уровень мембранного потенциала и внутриклеточную концентрацию ионов кальция, а также изменения кальциевой чувствительности сократительного аппарата. Заключительный раздел обзора посвящен обсуждению вопроса о связи механизмов регуляции сокращения и дифференцировки гладкомышечных клеток сосудов во время их созревания.

Ключевые слова: тонус сосудов, ионные каналы, чувствительность сократительного аппарата к ионам кальция, активные формы кислорода, дифференцировка

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-2S-11

1. Особенности системной гемодинамики в раннем постнатальном онтогенезе

Интенсивный рост организма в раннем постнатальном онтогенезе связан с изменением функционирования многих систем организма, включая сердечно-сосудистую. Так, уровень артериального давления (АД) в большом круге кровообращения у новорожденного ребенка (50 мм рт. ст.) примерно вдвое ниже, чем у взрослого человека (100 мм рт. ст.) [1], что благоприятно для функционирования еще не полностью сформированных артериальных сосудов и сердца, которые в период новорожденности содержат меньше мышечной и соединительной ткани, и поэтому высокое давление может повредить их. При этом минутный объем сердца у детей, родившихся в срок, в 10 раз меньше, чем у взрослых людей (500 мл/мин по сравнению с 5000 мл/мин) [2], однако в пересчете на единицу массы тела (3,5 и 70 кг соответственно) минутный объем оказывается вдвое выше у детей. Таким образом, удельное общее периферическое сопротивление сосудов у новорожденного ребенка составляет всего четверть значения этого показателя во взрослом возрасте, что связано как со структурными особенностями, так и с различиями

в регуляции сосудистого тонуса. Сходные особенности системной гемодинамики в раннем постнатальном онтогенезе были показаны в исследованиях на лабораторных животных [3, 4].

Низкое сопротивление сосудов в раннем постнатальном онтогенезе связано с незрелостью их симпатической иннервации [5], а также с влиянием оксида азота, который тонически продуцируется эндотелием сосудов многих органов [6–8]. Механизмы регуляции сокращения гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов также различаются в новорожденном и взрослом организмах. Можно сказать, что в периоде раннего постнатального онтогенеза в ГМК сосудов еще не завершился процесс дифференцировки – перехода от пролиферативного фенотипа к сократительному.

Взаимодействие миозина с актином при сокращении ГМК сосудов регулируется двумя механизмами. Быстрый сократительный ответ обусловлен повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [9, 10] в основном за счет его входа из внеклеточной среды и, как правило, связан со сдвигом мембранного потенциала (МП) в сторону деполяризации в результате изменения активности различных ионных каналов [11]. Вместе с тем под-

держание тонического сокращения ГМК часто происходит за счет повышения чувствительности сократительного аппарата к Ca^{2+} , этот феномен получил название Ca^{2+} -сенситизации [9, 10]. Благодаря Ca^{2+} -сенситизации достаточно большое по силе сокращение артериальной гладкой мышцы может поддерживаться в условиях, когда внутриклеточная концентрация Ca^{2+} существенно не повышается [9, 10]. Вклад Ca^{2+} -сенситизации в величину сокращения зависит от калибра артерии и/или сосудистого региона, к которому эта артерия принадлежит [12].

Как будет рассмотрено далее, в раннем постнатальном онтогенезе не до конца дифференцированные ГМК отличаются от ГМК сосудов взрослого организма по механизмам регуляции МП, и, следовательно, внутриклеточной концентрации Ca^{2+} (рисунок). Кроме того, для ГМК сосудов развивающегося организма характерна высокая чувствительность сократительного аппарата к Ca^{2+} , что сказывается на их способности к поддержанию тонического сокращения (рисунок).

2. Особенности функционирования ионных каналов ГМК артерий в раннем постнатальном онтогенезе

2.1. Каналы, обеспечивающие поступление Ca^{2+} в ГМК

Вход Ca^{2+} через потенциал-управляемые кальциевые каналы является ключевым механизмом повышения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме ГМК при действии различных вазоконстрикторных веществ и развитии миогенного тонуса сосудов [11]. В гладкой мышце артерий обнаружены каналы L-, T- и P/Q-типа, из которых наиболее функционально важным является L-тип (L-type calcium channel, LTCC) [11, 13], и именно этот тип каналов лучше всего изучен в онтогенетическом аспекте (рисунок).

В целом, высокие уровни содержания и активности LTCC характерны для дифференцированных ГМК [14]. В изолированных ГМК аорты новорожденных крысят, в отличие от взрослых, ни деполяризация, ни активатор LTCC каналов BayK 8644 не вызывали возникновения входящего Ca^{2+} тока [15]. В соответствии с этим, количество

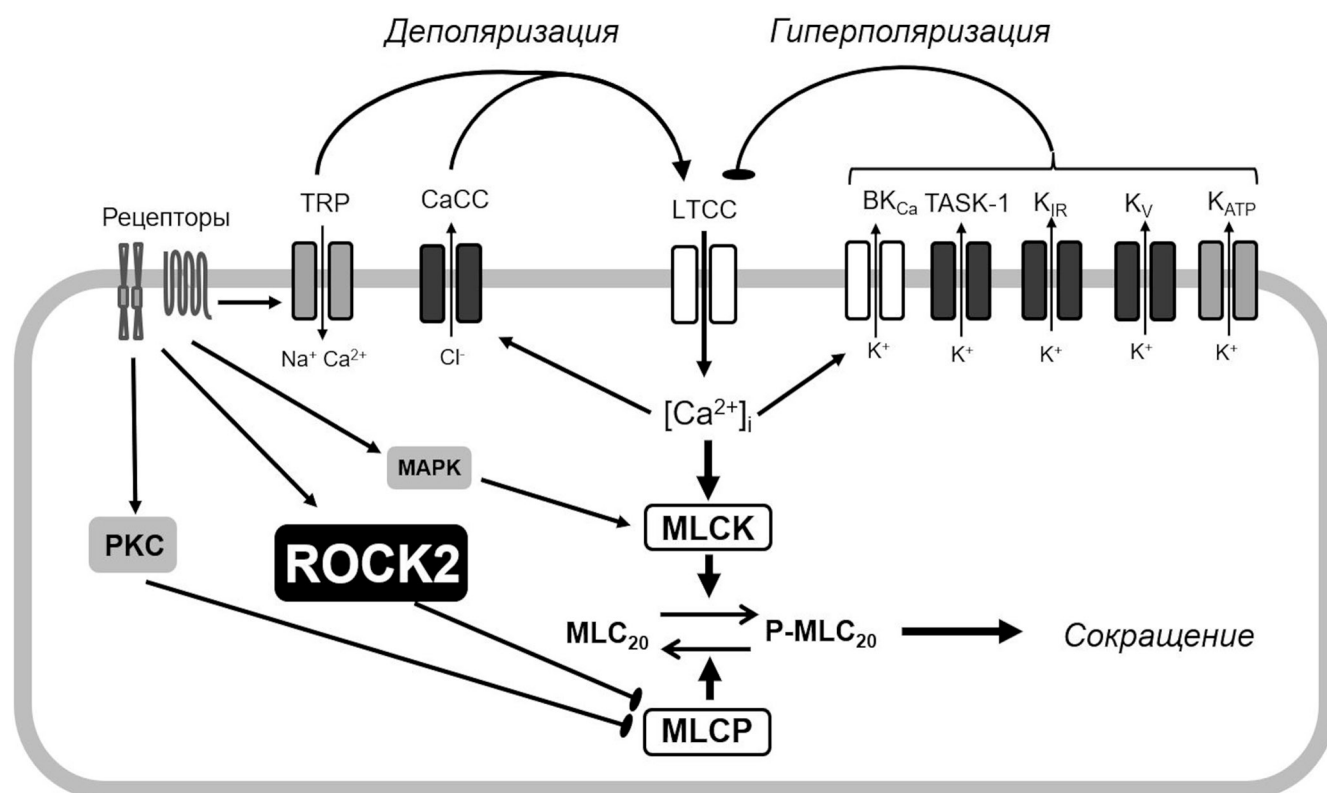


Рисунок. Основные механизмы регуляции сокращения ГМК сосудов и особенности их функционирования в раннем постнатальном онтогенезе. Изменения содержания/активности каналов/ферментов в ГМК новорожденного организма по сравнению со взрослым кодированы цветом заливки: темная заливка – увеличение, белая заливка – уменьшение, серая – нет выраженного изменения (или данных литературы по этому вопросу мало). Стрелки с острыми концами означают увеличение активности, стрелки с тупыми концами – уменьшение активности. MLC – myosin light chain, легкие цепи миозина; MLCK – myosin light chain kinase, киназа легких цепей миозина; MLCP – myosin light chain phosphatase, фосфатаза легких цепей миозина; PKC – protein kinase C, протеинкиназа C; MAPK – mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая протеинкиназа; ROCK2 – Rho-киназа II, Rho-киназа II; TRP – transient receptor potential, неселективные катионные каналы; CaCC – Ca^{2+} -activated Cl^- channels, Ca^{2+} -активируемые Cl^- - каналы; LTCC – L-type Ca^{2+} -channel, потенциал-управляемые Ca^{2+} -каналы L типа; BK_{Ca} – large conductance Ca^{2+} -activated K^+ -channels, Ca^{2+} -активируемые K^+ -каналы большой проводимости; TASK-1 – the weak inward-rectifying K^+ (TWIK)-related acid-sensitive K^+ -channel; K_{IR} – inward-rectifier K^+ -channels, K^+ -каналы аномального выпрямления; K_{V} – voltage-gated K^+ -channels, потенциал-зависимые K^+ -каналы; K_{ATP} – ATP-sensitive K^+ -channels, АТФ-чувствительные K^+ -каналы.

LTCC в аорте новорожденных крысят составило всего 5% от такового у взрослых крыс [15]. У новорожденных кроликов реакции расслабления артерий брыжейки на блокатор LTCC были в несколько раз меньше, чем у взрослых [16]. У крыс содержание LTCC в ГМК мелких артерий брыжейки постепенно повышается в ходе постнатального развития: плотность тока через эти каналы увеличивается между 6 и 12 неделями жизни и не изменяется далее к 20-недельному возрасту [17]. Вместе с тем у овец, которые рождаются более зрелыми, не было обнаружено различий при сравнении количества LTCC в аорте доношенных плодов, новорожденных и взрослых животных [18].

Интересно, что артерии мозга демонстрируют противоположные изменения функциональной роли LTCC в процессе развития. Так, миогенный тонус артерий мозга новорожденных поросят преимущественно обусловлен притоком Ca^{2+} в ГМК через LTCC [19]. Эффекты активаторов и блокаторов LTCC на уровень внутриклеточного Ca^{2+} и индуцированное норадреналином сокращение средней мозговой артерии также были сильнее выражены у доношенных плодов, чем у взрослых овец [18, 20], что соотносится с данными о более высоком содержании LTCC в ткани артерий мозга в антенатальном периоде [18]. Сходные результаты были получены при исследовании возрастных изменений вазомоторной роли LTCC в артериях легких свиней и овец: уменьшение сократительных ответов под действием блокаторов этих каналов было более выраженным в перинатальном периоде развития [21, 22]. При исследовании LTCC в ГМК легочных артерий крыс на более поздних этапах онтогенеза (в возрасте 5–7, 10–12 и 19–23 недель) различий в плотности этих каналов не было выявлено [23]. Увеличение содержания и функциональной роли LTCC в артериях головного мозга и легких, в отличие от других системных артерий, может отражать особенности механизмов регуляции тонуса сосудов в этих органах или же неравномерность созревания регуляторных механизмов в различных сосудистых бассейнах.

В отличие от LTCC, потенциал-управляемые кальциевые каналы Т-типа более характерны для пролиферирующих ГМК [24], однако роль этих каналов в постнатальных изменениях сосудистой сократимости пока не изучена.

К рецептор-управляемым относятся каналы семейства TRP (Transient Receptor Potential), благодаря способности ряда представителей этого семейства активироваться под действием диацилглицерола [24]. Активация каналов TRP может непосредственно обеспечивать поступление Ca^{2+} в ГМК артерий, а также способствовать активации LTCC, создавая деполяризацию мембраны. Как правило, снижение степени дифференцировки ГМК в клеточной культуре или при некоторых сосудистых патологиях сопровождается многократ-

ным повышением содержания каналов TRP [24]. Вместе с тем в афферентных артериолах почки свиней с первых по 20-е сутки жизни наблюдалось повышение экспрессии каналов TRPC3, которое коррелировало с увеличением сократительных ответов этих артериол [25]. В целом вопрос о роли рецептор-управляемых Ca^{2+} -каналов в ГМК артерий в раннем постнатальном онтогенезе изучен мало.

2.2. Хлорные каналы

В связи с тем, что внутриклеточная концентрация Cl^- в ГМК сосудов относительно высока (в среднем, 30–50 мМ), равновесный потенциал для Cl^- оказывается более положительным по сравнению с потенциалом покоя [26, 27]. Таким образом, в ГМК Cl^- ток является деполяризующим и способствует сокращению [28–32]. Наиболее важным «путем» выхода Cl^- из ГМК артерий являются Ca^{2+} -активируемые Cl^- -каналы (CaCC), которые образованы белками TMEM16A и бестрофином-3 [33–35].

Роль CaCC в регуляции тонуса сосудов также изменяется в постнатальном онтогенезе (рисунок). Инкубация в бесхлорном растворе (для снижения концентрации Cl^- в ГМК), а также блокада CaCC с помощью MONNA приводили к ослаблению сократительных ответов подкожной артерии на агонист α_1 -адренорецепторов метоксамин, и эти эффекты были сильнее выражены в артериях 1-2-недельных крысят, чем в артериях взрослых крыс [32, 36]. В артериях крысят деполяризация ГМК под действием метоксамина полностью зависела от влияния тока Cl^- , а уровни экспрессии бестрофина-3 и TMEM16A, ответственных за Ca^{2+} -активируемую проводимость мембраны ГМК для Cl^- , были выше, чем во взрослом возрасте [32]. Таким образом, как деполяризация, так и сокращение при активации α_1 -адренорецепторов в большей степени зависят от CaCC в ГМК артерий 1-2-недельных крысят по сравнению со взрослыми крысами.

2.3. Калиевые каналы

Влияние выходящего калиевого тока в ГМК артерий противодействует сокращению (анти-констрикторное влияние) [11]. В ГМК артерий обнаружено 5 функциональных типов K^+ -каналов: (1) потенциал-управляемые (K_v , активируются при деполяризации мембраны), (2) входящего выпрямления (K_{ir} , пропускают K^+ внутрь клетки, если МП более отрицателен, чем E_K), (3) АТФ-зависимые (K_{ATP} , активируются при увеличении соотношения АДФ/АТФ в клетке), (4) с двумя порообразующими петлями (K_{2P} , «каналы утечки»), а также (5) Ca^{2+} -активируемые K^+ -каналы большой проводимости (BK_{Ca} , активируются деполяризацией и повышением внутриклеточного Ca^{2+}) [11].

ГМК различных артерий большого круга (аорта, подкожная артерия, средняя мозговая артерия) у крыс и овец в период раннего постнатального онтогенеза демонстрируют более выраженные реакции деполяризации и/или сокращения при блокаде каналов K_v1 , K_v7 , K_{ir2} , а также TASK-1 (представитель семейства каналов K_{2P}) по сравнению с артериями взрослых животных [37–41]. В первую очередь, это связано с увеличенной экспрессией этих каналов: содержание порообразующих ($K_v1.2$, $K_v7.4$, $K_{ir2.1}$, $K_{ir2.4}$, TASK-1) и регуляторных (KCNE4) субъединиц этих K^+ -каналов в ГМК артерий в раннем возрасте выше, чем во взрослом [37, 38, 40]. Следует отметить, что антиконстрикторное влияние каналов TASK-1 у 1-2-недельных животных проявляется и на системном уровне – в более выраженном влиянии блокатора этих каналов на уровень АД [40]. Таким образом, антиконстрикторное влияние каналов K_v1 , K_v7 , K_{ir2} и TASK-1 в системных артериях в периоде раннего постнатального онтогенеза выше, чем во взрослом возрасте (рисунок).

Каналы BK_{Ca} демонстрируют противоположные возрастные изменения активности в ГМК системных артерий. Блокада этих каналов не приводила к снижению амплитуды выходящего калиевого тока в ГМК аорты 20-недельных плодов человека, в отличие от ГМК аорты взрослых людей [42]. Сходным образом, различные блокаторы BK_{Ca} каналов обладали менее выраженным влиянием на базальный тонус и на вызванное агонистами сокращение артерий головного мозга, подкожной артерии, сонной артерии и аорты новорожденных крыс и/или овец [38, 41, 43–46]. Содержание порообразующей α_1 - и регуляторной β_1 -субъединицы, оказывающей положительное влияние на активность канала [47], в ткани новорожденных животных было ниже, чем у взрослых [38, 41, 44]. Таким образом, вазомоторная роль каналов BK_{Ca} в системных артериях в период раннего постнатального онтогенеза существенно ниже, чем на более поздних этапах развития (рисунок).

Суммируя представленные выше данные, в системных артериях новорожденных и взрослых животных антиконстрикторное влияние могут опосредовать разные типы K^+ -каналов [48]: функциональная роль каналов K_v1 , K_v7 , K_{ir2} и TASK-1 более значима в период раннего постнатального онтогенеза, а каналов BK_{Ca} – во взрослом возрасте (рисунок). Интересно, что в ГМК легочных артерий картина иная: повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при блокаде каналов K_v более выражено у взрослых овец, а при блокаде каналов BK_{Ca} – у плодов, при этом количество белка и мРНК каналов $K_v2.1$ в легочных артериях овец увеличивается по мере взросления организма, а каналов BK_{Ca} , наоборот, уменьшается [49–51]. Такие особенности функционирования K^+ -каналов могут быть связаны с возрастными особенностями

реагирования артерий малого круга на изменения содержания O_2 : у плодов легочные артерии сокращаются при повышении pO_2 , а у взрослых животных при снижении pO_2 [49–51].

Не все типы K^+ -каналов принимают участие в регуляции тонуса сосудов в нормальных физиологических условиях. Артерии мозга взрослых овец обладают более высокой чувствительностью к активаторам каналов K_{ATP} по сравнению с артериями доношенных плодов [39, 52]. Однако блокада K_{ATP} не изменяет сократительные ответы этих артерий ни у плодов, ни у взрослых животных [38, 39], как и сократительные ответы подкожной артерии 1-2-недельных крысят и взрослых крыс [38, 39]. Это может быть связано с низкой активностью K_{ATP} при достаточном снабжении ГМК кислородом и субстратами метаболизма. Сходным образом блокатор K_v2 каналов не изменял сократительные ответы препаратов подкожной артерии крысят и взрослых крыс [38]. Таким образом, антиконстрикторного влияния K_{ATP} и K_v2 каналов в сосудах большого круга в перинатальный период онтогенеза не было выявлено.

3. Особенности регуляции чувствительности сократительного аппарата к Ca^{2+} в ГМК артерий новорожденного организма

Вклад механизма Ca^{2+} -сенситизации в реализацию сократительного ответа ГМК также изменяется с возрастом: в период раннего постнатального онтогенеза он может быть существенно выше, чем во взрослом организме. Так, сокращение подкожной артерии у 1-недельных крыс реализуется при лишь небольшом повышении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , то есть степень вовлеченности Ca^{2+} -сенситизации в реализацию сократительных ответов в этом возрасте крайне велика [5]. По мере взросления роль Ca^{2+} -сенситизации снижается одновременно с повышением роли Ca^{2+} -зависимых механизмов регуляции сокращения [5]. Сходные данные о высокой Ca^{2+} -чувствительности сократительного аппарата ГМК были получены для бедренной, общей сонной и базилярной артерий кроликов в период раннего постнатального онтогенеза [53], а также для артерий головного мозга доношенных плодов овец [54, 55].

Сенситизация сократительного аппарата ГМК к Ca^{2+} обеспечивается функционированием ряда киназ, среди которых наиболее изучены Rho-киназа и протеинкиназа C (PKC) [9, 56]. Основной мишенью действия этих киназ является регуляторная субъединица фосфатазы легких цепей миозина (MYPT1); активация как Rho-киназы, так и PKC приводит к ингибированию активности фосфатазы и, как следствие, блокировке дефосфорилирования регуляторных легких цепей миозина (MLC₂₀), что способствует поддержанию гладкомышечного сокращения.

Еще одной группой киназ, которые могут регулировать чувствительность сократительного аппарата ГМК к Ca^{2+} , являются митоген-активируемые (MAP, Mitogen-Activated Protein) киназы [56]. Было показано, что как содержание на уровне белка, так и функциональный вклад MAP-киназ p42/44 в регуляцию сократительных ответов на серотонин сонной артерии у доношенных плодов овец выше, чем у взрослых особей [57]. Однако в подкожной артерии крысы MAP-киназы p42/44 и p38 не принимают участия в регуляции сократительных ответов на агонист α_1 -адренорецепторов метоксамин в период раннего постнатального онтогенеза, несмотря на многократно увеличенное содержание этих белков в артериях 1–2-недельных крысят по сравнению со взрослыми крысами [5, 58]. Различия в результатах описанных выше работ могут быть связаны с видовыми особенностями животных (овцы или крысы), различиями в исследуемых сосудистых регионах, а также с активацией разных типов рецепторов при стимуляции сокращения ГМК.

Исследование функциональной роли РКС в регуляции тонуса ГМК в период раннего онтогенеза не выявило ее значительного вклада в артериях мозга доношенных плодов овец [59], а также в подкожной артерии крысы в период раннего постнатального онтогенеза [4]. Вместе с тем вклад Rho-киназы в регуляцию сокращения ГМК в период раннего онтогенеза был значительно выше, чем во взрослом возрасте (рисунков). Так, было показано, что у крысят в возрасте 1–2 недели ингибиторы Rho-киназы выраженно уменьшают сократительные ответы системных артерий (на примере подкожной артерии) [4, 60]. Сходные данные были получены и для артерий головного мозга доношенных плодов овец [59]. Более весомый функциональный вклад Rho-киназы в регуляцию тонуса артерий в период раннего постнатального онтогенеза по сравнению со взрослым возрастом коррелирует с большим содержанием белка Rho-киназы [5] и активирующего Rho-киназу белка RhoA [4], а также с более значительным повышением уровней фосфорилирования MYPT1 (по ингибиторному сайту Thr855) и MLC₂₀ (по активационному сайту Ser19) [4].

4. Особенности вазомоторного влияния активных форм кислорода в перинатальном и раннем постнатальном периодах

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что активные формы кислорода (АФК) принимают участие в регуляции тонуса сосудов [61]. АФК способны вызывать как расслабление, так и сокращение ГМК, что зависит от диаметра сосуда, его принадлежности к малому или большому кругу кровообращения, концентрации АФК и места

их продукции в клетке, а также стадии развития организма [62].

Интересно, что в перинатальный период системные сосуды птиц и млекопитающих сокращаются в ответ на гипоксию, а не расслабляются, как это происходит на более поздних этапах развития организма. При этом артериям брыжейки эмбрионов птиц присущ уникальный эндотелий-независимый механизм сокращения в условиях гипоксии, который связан с увеличением продукции АФК митохондриями и NADPH-оксидазами и дальнейшей активацией LTCC и Rho-киназы [63]. У плодов млекопитающих АФК также принимают важное участие в сужении периферических сосудов при гипоксии, что обеспечивает приоритетное кровоснабжение головного мозга («brain-sparing effect»), однако в этом случае констрикторное влияние АФК связано прежде всего со снижением биодоступности эндотелиального NO вследствие повышения продукции АФК в ГМК [64, 65].

Ярким примером важной вазомоторной роли АФК в первые дни постнатального онтогенеза является их участие в сокращении артериального протока (АП). В исследованиях на АП человека и кролика, а также имеющей схожее с АП млекопитающих эмбриональное происхождение легочной части АП куриных эмбрионов нормоксия (21% O_2) приводила к увеличению продукции АФК (преимущественно H_2O_2) митохондриями. Механизм констрикторного влияния H_2O_2 в АП связан с подавлением активности каналов K_v и стимуляцией LTCC, с активацией Rho-киназы и повышением чувствительности сократительного аппарата ГМК к Ca^{2+} , а также с увеличением синтеза церамида, способного активировать NADPH-оксидазы, тем самым еще больше увеличивая продукцию АФК [66–69].

Наконец, АФК обладают выраженным вазомоторным влиянием и на более позднем, но все еще достаточно раннем этапе развития организма. Продукция супероксидного анион-радикала $\text{O}_2^{\cdot-}$ NADPH-оксидазами в подкожной артерии 10–15-дневных крысят в десятки раз выше, чем в артериях взрослых крыс, что коррелирует с многократным повышением содержания белков NOX2 и NOX4 в ткани артерий крысят [70]. Важно, что такие различия в продукции $\text{O}_2^{\cdot-}$ и содержании белков NOX проявлялись и на функциональном уровне: ингибирование NADPH-оксидаз (преимущественно — NOX2) эндотелий-независимым способом ослабляло сократительные реакции подкожной артерии крысят, но не взрослых крыс [70]. Механизмы констрикторного влияния АФК в артериях развивающегося организма пока не ясны, они могут быть связаны с повышением активности как LTCC [71] и каналов TRP [72], так и Rho-киназы [73, 74].

5. Связь механизмов регуляции дифференцировки и сокращения ГМК в развивающемся сосудистом русле

Как видно из рассмотренных выше данных, в раннем постнатальном онтогенезе для ГМК артерий характерны многочисленные особенности регуляторных механизмов, которые могут приводить как к ослаблению, так и к усилению сократительных ответов. Снижение поступления Ca^{2+} в ГМК через LTCC и усиление гиперполяризующего влияния K^{+} -каналов ($\text{K}_{\text{v}1}$, $\text{K}_{\text{v}7}$, $\text{K}_{\text{ir}2}$ и TASK-1), наряду с антиконстрикторным влиянием NO и низким уровнем нейрогенного тонуса сосудов, должны способствовать расширению системных артерий и снижению уровня АД. Однако такие изменения как повышение деполяризующего влияния CaCC, высокая активность Rho-киназы и констрикторное влияние АФК направлены на повышение тонуса сосудов. Следует отметить, что сужение сосудов необходимо для перераспределения сердечного выброса между органами в зависимости от их потребностей в кровоснабжении, причем в ранний период постнатального развития это не менее важно, чем во взрослом возрасте [75, 76]. В условиях не полностью развитой симпатической иннервации сосудов взаимодействие описанных выше констрикторных и антиконстрикторных механизмов обеспечивает баланс регуляции сосудистого тонуса, оптимальный для незрелой сердечно-сосудистой системы.

Важно, что при развитии сосудистой системы многие вазомоторные механизмы вовлечены в регуляцию дифференцировки и созревания ГМК. У крыс в возрасте 1–2 недели ГМК артерий еще не полностью дифференцированы в сократительный фенотип, в них значительно снижено содержание α -актина и тяжелой цепи гладкомышечного миозина [77, 78], а также киназы и фосфатазы легких цепей миозина, участвующих в Ca^{2+} -зависимой регуляции сокращения [5, 78]. Удельная сила сокращения гладкомышечного слоя стенки артерий (media stress) у 1-2-недельных крысят почти вдвое меньше, чем во взрослом возрасте [5].

Влияние на развитие сосудистой системы наиболее изучено для сигнальных путей Rho-

киназы и АФК. Интересно, что на этапе формирования сосудистой сети эти сигнальные пути усиливают пролиферацию ГМК, что связано с активацией каскада MAP-киназ (Mitogen-Activated Protein Kinase) p42/44 однако на более поздних этапах они переключаются на регуляцию дифференцировки ГМК в сократительный фенотип, при этом их основной мишенью становится транскрипционный фактор миокардин [79–81]. Содержание в ГМК α -актина и гладкомышечного миозина прямо коррелирует с содержанием белка RhoA и активностью Rho-киназы [81–83]. АФК в относительно низких физиологических концентрациях также стимулируют синтез гладкомышечных белков [84, 85].

Дифференцировку ГМК сосудов также регулируют трофические влияния со стороны эндотелия и созревающих симпатических нервов, причем действие этих механизмов может относиться к разным этапам онтогенеза. Действие NO проявляется раньше: у крыс – еще в пренатальном онтогенезе. Так, снижение продукции NO в организме самок во второй половине беременности сопровождается замедлением дифференцировки ГМК в аорте новорожденных крысят [86]. Влияние NO на дифференцировку ГМК может быть связано с повышением активности сигнального пути Rho-киназы [87, 88]. Трофическое влияние симпатических нервов реализуется позже, в раннем постнатальном онтогенезе [5, 78]. Оно связано, напротив, со снижением активности Rho-киназы и механизма Ca^{2+} -сенситизации и повышением вклада Ca^{2+} -зависимых механизмов в регуляцию сокращения ГМК [4, 5]. В целом, для ответа на важный вопрос о взаимодействии различных механизмов, регулирующих дифференцировку ГМК, особенно в условиях *in vivo*, нужны дальнейшие исследования.

Обзор написан в рамках выполнения Научного проекта государственного задания Правительства Российской Федерации Московскому государственному университету имени М.В. Ломоносова № 121032300071-8. Работа проведена без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kent A.L., Kecskes Z., Shadbolt B., Falk M.C. Normative blood pressure data in the early neonatal period. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(9):1335–1341.
2. Noori S., Drabu B., Soleymani S., Seri I. Continuous non-invasive cardiac output measurements in the neonate by electrical velocimetry: A comparison with echocardiography. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5):340–344.

3. Stulcová B. Postnatal development of cardiac output distribution measured by radioactive microspheres in rats. *Biol. Neonate.* 1977;32(3–4):119–124.
4. Mochalov S. V., Tarasova N. V., Kudryashova T.V., Gaynullina D.K., Kalenchuk V.U., Borovik A.S., Vorotnikov A.V., Tarasova O.S., Schubert R. Higher Ca^{2+} -sensitivity of arterial contraction in 1-week-old rats is due to a greater Rho-kinase activity. *Acta Physiol.* 2018;223(3):e13044.

5. Puzdrova V.A., Kudryashova T. V., Gaynullina D.K., Mochalov S. V., Aalkjaer C., Nilsson H., Vorotnikov A.V., Schubert R., Tarasova O.S. Trophic action of sympathetic nerves reduces arterial smooth muscle Ca^{2+} sensitivity during early post-natal development in rats. *Acta Physiol.* 2014;212(2):128–141.
6. Sofronova S.I., Borzykh A.A., Gaynullina D.K., Kuzmin I. V., Shvetsova A.A., Lukoshkova E.V., Tarasova O.S. Endothelial nitric oxide weakens arterial contractile responses and reduces blood pressure during early postnatal development in rats. *Nitric Oxide.* 2016;55–56:1–9.
7. Gaynullina D., Lubomirov L.T., Sofronova S.I., Kalenchuk V.U., Gloe T., Pfitzer G., Tarasova O.S., Schubert R. Functional remodelling of arterial endothelium during early postnatal development in rats. *Cardiovasc. Res.* 2013;99(4):612–621.
8. Gaynullina D.K., Schubert R., Tarasova O.S. Changes in endothelial nitric oxide production in systemic vessels during early ontogenesis—a key mechanism for the perinatal adaptation of the circulatory system. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6):1421.
9. Somlyo A.P., Somlyo A.V. Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: Modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiol. Rev.* 2003;83(4):1325–1358.
10. Dimopoulos G.J., Semba S., Kitazawa K., Eto M., Kitazawa T. Ca^{2+} -dependent rapid Ca^{2+} sensitization of contraction in arterial smooth muscle. *Circ. Res.* 2007;100(1):121–129.
11. Tykocki N.R., Boerman E.M., Jackson W.F. Smooth muscle ion channels and regulation of vascular tone in resistance arteries and arterioles. *Compr. Physiol.* 2017;7(2):485–581.
12. Kitazawa T., Kitazawa K. Size-dependent heterogeneity of contractile Ca^{2+} sensitization in rat arterial smooth muscle. *J. Physiol.* 2012;590(2):5401–5423.
13. Hansen P.B.L. New role of P/Q-type voltage-gated calcium channels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015;65(5):406–411.
14. Gollasch M., Haase H., Ried C., Lindschau C., Morano I., Luft F.C., Haller H. L-type calcium channel expression depends on the differentiated state of vascular smooth muscle cells. *FASEB J.* 1998;12(7):593–601.
15. Quignard J.F., Grazzini E., Guillon G., Harricane M.C., Nargeot J., Richard S. Absence of calcium channels in neonatal rat aortic myocytes. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 1996;431(5):791–793.
16. Nakanishi T., Gu H., Abe K., Momma K. Developmental changes in the contractile system of the mesenteric small artery of rabbit. *Pediatr. Res.* 1997;41(1):65–71.
17. Lozinskaya I.M., Cox R.H. Effects of age on Ca^{2+} currents in small mesenteric artery myocytes from Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Hypertens.* 1997;29(6):1329–1336.
18. Blood A.B., Zhao Y., Long W., Zhang L., Longo L.D. L-type Ca^{2+} channels in fetal and adult ovine cerebral arteries. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002;282(1):51–51.
19. Ahmed A., Waters C.M., Leffler C.W., Jaggar J.H. Ionic mechanisms mediating the myogenic response in newborn porcine cerebral arteries. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004;287 (5):H2061–H2069.
20. Long W., Zhao Y., Zhang L., Longo L.D. Role of Ca^{2+} channels in NE-induced increase in $[\text{Ca}^{2+}]_i$ and tension in fetal and adult cerebral arteries. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1999;277(1):R286–R294.
21. Cogolludo A., Moreno L., Lodi F., Tamargo J., Perez-Vizcaino F. Postnatal maturational shift from PKC ζ and voltage-gated K^+ channels to RhoA/Rho kinase in pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc. Res.* 2005;66(1):84–93.
22. Shen C.P., Romero M., Brunelle A., Wolfe C., Dobyns A., Francis M., Taylor M.S., Puglisi J.L., Loggo L.D., Zhang L., Wilson C.G., Wilson S.M. Long-term high-altitude hypoxia influences pulmonary arterial L-type calcium channel-mediated Ca^{2+} signals and contraction in fetal and adult sheep. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018;314(3):R433–R446.
23. Ricci A., Bronzetti E., El-Assouad D., Felici L., Greco S., Mariotta S., Sabbatini M., Amenta F. Influence of age on L-type Ca^{2+} channels in the pulmonary artery and vein of spontaneously hypertensive rats. *Mech. Ageing Dev.* 2000;120(1–3):33–44.
24. House S.J., Potier M., Bisailon J., Singer H.A., Trebak M. The non-excitabile smooth muscle: Calcium signaling and phenotypic switching during vascular disease. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2008;456(5):769–785.
25. Soni H., Peixoto-Neves D., Buddington R.K., Adebisi A. Adenosine A1 receptor-operated calcium entry in renal afferent arterioles is dependent on postnatal maturation of TRPC3 channels. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2017;313(6):F1216–F1222.
26. Chipperfield A.R., Harper A.A. Chloride in smooth muscle. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2000;74(3–5):175–221.
27. Hübner C.A., Schroeder B.C., Ehmke H. Regulation of vascular tone and arterial blood pressure: role of chloride transport in vascular smooth muscle. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2015;467(3):605–614.
28. Nilsson H., Videbæk L.M., Toma C., Mulvany M.J. Role of intracellular calcium for depolarization in rat mesenteric small arteries. *J. Vasc. Res.* 1998;35:36–44.
29. Boedtker D.M.B., Kim S., Jensen A.B., Matchkov V.M., Andersson K.E. New selective inhibitors of calcium-activated chloride channels – T16Ainh-A01, CaCinh-A01 and MONNA – what do they inhibit? *Br. J. Pharmacol.* 2015;172(16):4158–4171.
30. Nelson M.T., Conway M.A., Knot H.J., Brayden J.E. Chloride channel blockers inhibit myogenic tone in rat cerebral arteries. *J. Physiol.* 1997;502(2):259–264.
31. Lamb F.S., Barna T.J. Chloride ion currents contribute functionally to norepinephrine-induced vascular contraction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1998;275(1):151–160.
32. Kostyunina D.S., Zhang L., Shvetsova A.A., Selivanova E.K., Tarasova O.S., Matchkov V.V., Gaynullina D.K. Trophic sympathetic influence weakens pro-contractile role of Cl^- channels in rat arteries during postnatal maturation. *Sci. Rep.* 2020;10(1):20002.
33. Heinze C., Seniuk A., Sokolov M.V., Huebner A.K., Klementowicz A.E., Szijártó I.A., Schleifenbaum J., Vitzthum H., Gollasch M., Ehmke H., Schroeder B.C., Hübner C.A. Disruption of vascular Ca^{2+} -activated chloride currents lowers blood pressure. *J. Clin. Invest.* 2014;124(2):675–686.
34. Jensen A.B., Joergensen H.B., Dam V.S., Kamaev D., Boedtker D., Füchtbauer E.-M., Aalkjaer C., Matchkov V.V. Variable contribution of TMEM16A to tone in murine arterial vasculature. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018;123(1):30–41.

35. Broegger T., Jacobsen J.C.B., Secher Dam V., Boedtkjer D.M.B., Kold-Petersen H., Pedersen F.S., Pedersen F.S., Aalkjaer C., Matchkov V.V. Bestrophin is important for the rhythmic but not the tonic contraction in rat mesenteric small arteries. *Cardiovasc. Res.* 2011;91(4):685–693.
36. Kostyunina D.S., Tarasova O.S., Gaynullina D.K., Matchkov V.V. Pro-contractile role of chloride in arterial smooth muscle: Postnatal decline potentially governed by sympathetic nerves. *Exp. Physiol.* 2019;104(7):1018–1022.
37. Belevych A.E., Beck R., Tammaro P., Poston L., Smirnov S.V. Developmental changes in the functional characteristics and expression of voltage-gated K⁺ channel currents in rat aortic myocytes. *Cardiovasc. Res.* 2002;54(1):152–161.
38. Shvetsova A.A., Gaynullina D.K., Tarasova O.S., Schubert R. Negative feedback regulation of vasocontraction by potassium channels in 10- to 15-day-old rats: Dominating role of K_v7 channels. *Acta Physiol.* 2019;225(2):e13176.
39. Long W., Zhang L., Longo L.D. Cerebral artery K_{ATP}⁻ and K_{Ca}⁻ channel activity and contractility: changes with development. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2000;279(6):R2004–R2014.
40. Shvetsova A.A., Gaynullina D.K., Schmidt N., Bugert P., Lukoshkova E. V., Tarasova O.S., Schubert R. TASK-1 channel blockade by AVE1231 increases vasocontractile responses and BP in 1- to 2-week-old but not adult rats. *Br. J. Pharmacol.* 2020;177(22):5148–5162.
41. Gomez J.P., Ghisdal P., Morel N. Changes of the potassium currents in rat aortic smooth muscle cells during postnatal development. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2000;441(2–3):388–397.
42. Bregestovski P.D., Printseva O.Yu., Serebryakov V., Stinnakre J., Turmin A., Zamoyski V. Comparison of Ca²⁺-dependent K⁺ channels in the membrane of smooth muscle cells isolated from adult and foetal human aorta. *Pflugers Arch.* 1988;413(1):8–13.
43. Gollasch M., Wellman G.C., Knot H.J., Jaggar J.H., Damon D.H., Bonev A.D., Nelson M.T. Ontogeny of local sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ signals in cerebral arteries: Ca²⁺ sparks as elementary physiological events. *Circ. Res.* 1998;83(11):1104–1114.
44. Ma D., Gaynullina D., Schmidt N., Mladenov M., Schubert R. The functional availability of arterial K_v7 channels is suppressed considerably by large-conductance calcium-activated potassium channels in 2- to 3-month old but not in 10- to 15-day old rats. *Front. Physiol.* 2020;11:597395.
45. Teng G.Q., Nauli S.M., Brayden J.E., Pearce W.J. Maturation alters the contribution of potassium channels to resting and 5HT-induced tone in small cerebral arteries of the sheep. *Dev. Brain Res.* 2002;133(2):81–91.
46. Thorpe R.B., Stockman S.L., Williams J.M., Lincoln T.M., Pearce W.J. Hypoxic depression of PKG-mediated inhibition of serotonergic contraction in ovine carotid arteries. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013;304(9):R734–R743.
47. Bao L., Cox D.H. Gating and ionic currents reveal how the BKCa channel's Ca²⁺ sensitivity is enhanced by its β 1 subunit. *J. Gen. Physiol.* 2005;126(4):393–412.
48. Shvetsova A.A., Gaynullina D.K., Tarasova O.S., Schubert R. Remodeling of arterial tone regulation in postnatal development: Focus on smooth muscle cell potassium channels. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):5413.
49. Rhodes M.T., Porter V.A., Saqueton C.B., Herron J.M., Resnik E.R., Cornfield D.N. Pulmonary vascular response to normoxia and K_{Ca} channel activity is developmentally regulated. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001;280(6):L1250–L1257.
50. Cornfield D.N., Saqueton C.B., Porter V.A., Herron J., Resnik E., Haddad I.Y., Reeve H.L. Voltage-gated K(+) channel activity in ovine pulmonary vasculature is developmentally regulated. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2000;278(6):L1297–L1304.
51. Reeve H.L., Weir E.K., Archer S.L., Cornfield D.N. A maturational shift in pulmonary K⁺ channels, from Ca²⁺ sensitive to voltage dependent. *Am. J. Physiol.* 1998;275(6):L1019–L1025.
52. Pearce W.J., Elliott S.R. Maturation enhances the sensitivity of ovine cerebral arteries to the ATP-sensitive potassium channel activator lemakalim. *Pediatr. Res.* 1994;35(6):729–732.
53. Akopov S.E., Zhang L., Pearce W.J. Developmental changes in the calcium sensitivity of rabbit cranial arteries. *Biol. Neonate.* 1998;74(1):60–71.
54. Akopov S.E., Zhang L., Pearce W.J. Physiological variations in ovine cerebrovascular calcium sensitivity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1997;272(5):41–45.
55. Sandoval R.J., Injeti E.R., Williams J.M., Georhoffer W.T., Pearce W.J. Myogenic contractility is more dependent on myofilament calcium sensitization in term fetal than adult ovine cerebral arteries. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;293(1):H548–H556.
56. Воротников А.В., Щербакова О.В., Кудряшова Т.В., Тарасова О.С., Ширинский В.П., Пфитцер Г., Ткачук В.А. Фосфорилирование миозина как основной путь регуляции сокращения гладких мышц. *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2009;95(10):1058–1073.
57. Pearce W.J., Williams J.M., Chang M.M., Gerthoffer W.T. ERK inhibition attenuates 5-HT-induced contractions in fetal and adult ovine carotid arteries. *Arch. Physiol. Biochem.* 2003;111(1):36–44.
58. Gaynullina D.K., Kudryashova T.V., Vorotnikov A.V., Schubert R., Tarasova O.S. MAPKs are highly abundant but do not contribute to α 1-adrenergic contraction of rat saphenous arteries in the early postnatal period. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):6037.
59. Akopov S.E., Zhang L., Pearce W.J. Regulation of Ca²⁺ sensitization by PKC and rho proteins in ovine cerebral arteries: Effects of artery size and age. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1998;275(3):930–939.
60. Mochalov S.V., Kalenchuk V.U., Gaynullina D.K., Vorotnikov A.V., Tarasova O.S. The contribution of protein kinase C and Rho-kinase to the regulation of receptor-dependent contraction of arteries decreases with age independently of sympathetic innervation. *Biophysics (Mosc.).* 2008;53(6):626–631.
61. Knock G.A. NADPH oxidase in the vasculature: Expression, regulation and signalling pathways; role in normal cardiovascular physiology and its dysregulation in hypertension. *Free Radic. Biol. Med.* 2019;145:385–427.
62. Shvetsova A.A., Gaynullina D.K., Tarasova O.S. The role of reactive oxygen species in the regulation of blood vessel tone in perinatal and early postnatal ontogenesis. *J. Evolutionary Biochem. Physiol.* 2023;59(6):2210–2227.

63. Brinks L., Moonen R.M.J., Moral-Sanz J., Barreira B., Kessels L., Perez-Vizcaino F., Collogudo A., Villamor E. Hypoxia-induced contraction of chicken embryo mesenteric arteries: Mechanisms and developmental changes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016;311(5):R858–R869.
64. Thakor A.S., Richter H.G., Kane A.D., Dunster C., Kelly F.J., Poston L., Giussani D.A. Redox modulation of the fetal cardiovascular defence to hypoxaemia. *J. Physiol.* 2010;588(21):4235–4247.
65. Kane A.D., Hansell J.A., Herrera E.A., Allison B.J., Niu Y., Brain K.L., Kaandorp J.J., Derks J.B., Giussani D.A. Xanthine oxidase and the fetal cardiovascular defence to hypoxia in late gestation ovine pregnancy. *J. Physiol.* 2014;592(3):475–489.
66. Michelakis E.D., Rebeyka I., Wu X.C., Nsair A., Thébaud B., Hashimoto K., Dyck J.R., Haromy A., Harry G., Barr A., Archer S.L. O₂ sensing in the human ductus arteriosus: Regulation of voltage-gated K⁺ channels in smooth muscle cells by a mitochondrial redox sensor. *Circ. Res.* 2002;91(6):478–486.
67. Cogolludo A.L., Moral-Sanz J., Van Der Sterren S., Frazziano G., Van Cleef A.N.H. Maturation of O₂ sensing and signaling in the chicken ductus arteriosus. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2009;297(4):619–630.
68. Reeve H.L., Tolarova S., Nelson D.P., Archer S., Kenneth Weir E. Redox control of oxygen sensing in the rabbit ductus arteriosus. *J. Physiol.* 2001;533(1):253–261.
69. Kajimoto H., Hashimoto K., Bonnet S.N., Haromy A., Harry G., Moudgil R., Nakanishi T., Rebeyka I., Thébaud B., Michelakis E.D., Archer S.I. Oxygen activates the Rho/Rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen species: A newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction. *Circulation.* 2007;115(13):1777–1788.
70. Shvetsova A.A., Khlystova M.A., Makukha Y.A., Shateeva V.S., Borzykh A.A., Gaynullina D.K., Tarasova O.S. Reactive oxygen species augment contractile responses of saphenous artery in 10-15-day-old but not adult rats: Substantial role of NADPH oxidases. *Free Radic. Biol. Med.* 2024;216:24–32.
71. Vogel P.A., Yang X., Moss N.G., Arendshorst W.J. Superoxide enhances Ca²⁺ entry through L-type channels in the renal afferent arteriole. *Hypertension.* 2015;66(2):374–381.
72. Ding Y., Winters A., Ding M., Graham S., Akopova I., Muallem S., Wang Y., Hee Hong J., Gryczynski Z., Yang S.-H., Birnbaumer L., Ma R. Reactive oxygen species-mediated TRPC6 protein activation in vascular myocytes, a mechanism for vasoconstrictor-regulated vascular tone. *J. Biol. Chem.* 2011;286(36):31799–31809.
73. Snetkov V.A., Smirnov S.V., Kua J., Aaronson P.I., Ward J.P., Knock G.A. Superoxide differentially controls pulmonary and systemic vascular tone through multiple signalling pathways. *Cardiovasc. Res.* 2011;89(1):214–224.
74. Knock G.A., Snetkov V.A., Shaifta Y., Aaronson P.I., Ward J.P.T., Knock G.A. Superoxide constricts rat pulmonary arteries via Rho-kinase-mediated Ca²⁺ sensitization. *Free Radic. Biol. Med.* 2009;46(5):633–642.
75. Bruckner M., Binder-Heschl C., Schwaberg B., Mileder L.P., Baik-Schneditz N., Koestenberger M., Avian A., Urlesberger B., Pichler G. Cerebral and peripheral tissue oxygenation in stable neonates: Absent influence of cardiac function. *Acta Paediatr.* 2020;109(8):1560–1569.
76. Rudolph A.M. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ. Res.* 1985;57(6):811–821.
77. Charles S.M., Zhang L., Cipolla M.J., Buchholz J.N., Pearce W.J. Roles of cytosolic Ca²⁺ concentration and myofilament Ca²⁺ sensitization in age-dependent cerebrovascular myogenic tone. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010;299(4):H1034–H1044.
78. Reho J.J., Zheng X., Benjamin J.E., Fisher S.A. Neural programming of mesenteric and renal arteries. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014;307(4):H563–H573.
79. Badran A., Nasser S.A., Mesmar J., El-Yazbi A.F., Bitto A., Fardoun M.M., Baydoun E., Eid A.H. Reactive oxygen species: Modulators of phenotypic switch of vascular smooth muscle cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(22):8764.
80. Sawma T., Shaito A., Najm N., Sidani M., Orekhov A., El-Yazbi A.F., Iratni R., Eid A.H. Role of RhoA and Rho-associated kinase in phenotypic switching of vascular smooth muscle cells: Implications for vascular function. *Atherosclerosis.* 2022;358:12–28.
81. Wamhoff B.R., Bowles D.K., McDonald O.G., Sinha S., Somlyo A.P., Somlyo A.V., Owens G.K. L-type voltage-gated Ca²⁺ channels modulate expression of smooth muscle differentiation marker genes via a Rho kinase/myocardin/SRF-dependent mechanism. *Circ. Res.* 2004;95(4):406–414.
82. Hellstrand P., Albinsson S. Stretch-dependent growth and differentiation in vascular smooth muscle: role of the actin cytoskeleton. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2005;83(10):869–875.
83. Mack C.P., Somlyo A.V., Hautmann M., Somlyo A.P., Owens G.K. Smooth muscle differentiation marker gene expression is regulated by RhoA-mediated actin polymerization. *J. Biol. Chem.* 2001;276(1):341–347.
84. Clempus R.E., Sorescu D., Dikalova A.E., Pounkova L., Jo P., Sorescu G.P., Schmidt H.H.H., Lassègue B., Griendling K.K. Nox4 is required for maintenance of the differentiated vascular smooth muscle cell phenotype. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27(1):42–48.
85. Xiao Q., Luo Z., Pepe A.E., Margariti A., Zeng L., Xu Q. Embryonic stem cell differentiation into smooth muscle cells is mediated by Nox4-produced H₂O₂. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009;296(4):711–723.
86. Shvetsova A.A., Borzykh A.A., Selivanova E.K., Kiryukhina O.O., Gaynullina D.K., Tarasova O.S. Intrauterine nitric oxide deficiency weakens differentiation of vascular smooth muscle in newborn rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(15):8003.
87. Sauzeau V., Rolli-Derkinderen M., Marionneau C., Loirand G., Pacaud P. RhoA expression is controlled by nitric oxide through cGMP-dependent protein kinase activation. *J. Biol. Chem.* 2003;278(11):9472–9480.
88. Pilz R.B., Casteel D.E. Regulation of gene expression by cyclic GMP. *Circ. Res.* 2003;93(11):1034–1046.

Поступила в редакцию 22.04.2024

После доработки 10.06.2024

Принята в печать 20.06.2024

REVIEW

Regulation of vascular smooth muscle cell contraction during early postnatal ontogenesis

D.K. Gaynullina¹ , O.S. Tarasova^{1,2,*} , A.A. Shvetsova¹ 

¹*Department of Human and Animal Physiology, School of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory 1–12, Moscow, 119234, Russia;*

²*Department of Physiology and Pathology, School of Basic Medicine, Lomonosovsky pr. 27–1, Moscow, 119991, Russia*

**e-mail: tarasovaos@my.msu.ru*

Growth of the body in early postnatal ontogenesis is associated with changes in the functioning of many organ systems, including the cardiovascular system. The circulatory system of newborns is characterized by numerous structural and functional features, which at the systemic level is manifested in a significantly lower level of blood pressure. This review describes the differences in the mechanisms of regulation of vascular smooth muscle cell contraction in early postnatal ontogenesis and in adulthood, including age-related changes in the functioning of ion channels, which activity affects membrane potential level and intracellular concentration of calcium ions, as well as changes in calcium sensitivity of the contractile apparatus. The final section of the review discusses the connection between the mechanisms regulating contraction and differentiation of vascular smooth muscle cells during maturation.

Keywords: *vascular tone, ion channels, calcium sensitivity of the contractile apparatus, reactive oxygen species, differentiation*

Funding: The research was supported by the Scientific Project of the State Order of the Government of Russian Federation to Lomonosov Moscow State University No. 121032300071-8.

Сведения об авторах

Гайнуллина Дина Камилевна — докт. биол. наук, вед. науч. сотр. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-14-16; e-mail: dina.gaynullina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5104-2399>

Тарасова Ольга Сергеевна — докт. биол. наук, доц., проф. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ; зав. кафедрой физиологии и патологии факультета фундаментальной медицины МГУ. Тел.: 8-495-939-14-16; e-mail: tarasovaos@my.msu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4230-3849>

Швецова Анастасия Алексеевна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-14-16; e-mail: anastasiashvetsova92@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8859-7689>