

УДК 612.062:612.1+616.005

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-5-16

И. А. ТИХОМИРОВА¹, Е. П. ПЕТРОЧЕНКО¹,
А. С. ПЕТРОЧЕНКО²

Сероводород как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия

150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

г. Ярославль, Россия

150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

E-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 06.11.20; принята к печати 15.01.21

Резюме

Обсуждаются опубликованные данные о роли сероводорода в функционировании сердечно-сосудистой системы. Сероводород стал третьей газовой молекулой, отнесенной, наряду с NO и CO, к газомедиаторам – сигнальным молекулам, уникальной особенностью которых является их способность легко проникать через клеточную мембрану в силу их хорошей растворимости в липидах. Трансдукция сигнала с участием газомедиаторов существенно отличается от классических представлений – нет необходимости ни в специальных мембранных рецепторах, ни в транспортных системах, газомедиаторы реализуют свой эффект практически в зоне их синтеза, что делает такую регуляцию быстрой и точной. В сердечно-сосудистой системе сероводород продемонстрировал выраженное кардиопротекторное действие, особенно выраженное в условиях гипертензии и ишемии миокарда. Наряду с NO, сероводород является важнейшим регулятором сосудистого тонуса, при этом он оказывает влияние на свойства эндотелия и регулирует сократимость гладких миоцитов сосуда. Пр продемонстрированы роль H₂S в патогенезе артериальной гипертензии и терапевтический потенциал этого газомедиатора и его производных при ее лечении как на животных моделях, так и в клинических исследованиях. Опубликованы данные исследований, подтверждающие участие сероводорода в процессах ангиогенеза и в патогенезе атеросклероза. Для сердечно-сосудистой системы, основной функцией которой является кислородное снабжение органов и тканей, важной представляется способность этого газомедиатора влиять на систему крови и выступать в качестве сенсора кислорода. Сероводород оказывает влияние на функциональные свойства тромбоцитов, стабильность тромба и микрососудистый тромболизис, есть экспериментальные подтверждения эффекта H₂S на микроциркуляторные свойства эритроцитов и процесс эритрогенеза. И хотя механизмы влияния сероводорода пока недостаточно изучены, есть свидетельства того, что все газомедиаторы находятся в тесном взаимодействии и их совместное действие дает синергетический эффект.

Ключевые слова: газомедиаторы, сероводород, регуляторные механизмы, сердечно-сосудистая система

Для цитирования: Тихомирова И. А., Петроченко Е. П., Петроченко А. С. Сероводород как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(1):5–16. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-5-16.

UDC 612.062:612.1+616.005

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-5-16

I. A. TIKHOMIROVA¹, E. P. PETROCHENKO¹,
A. S. PETROCHENKO²

Hydrogen sulfide as a signaling molecule in the cardiovascular system

¹ Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia

108/1, Respublikanskaya str., Yaroslavl, Russia, 150000

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, Russia, 150000

E-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Received 06.11.20; accepted 15.01.21

Summary

The review discusses published data on the effect of hydrogen sulfide on the functioning of the cardiovascular system. Hydrogen sulfide has become the third gas molecule, along with NO and CO, which was classified as gasotransmitters – signaling molecules, a unique feature of which is their ability to easily penetrate the cell membrane due to their good solubility in lipids. Signal transduction with the participation of gasotransmitters significantly differs from classical concepts – there is no need for

either special membrane receptors or transport systems, gasotransmitters realize their effect practically in the zone of their biosynthesis, which makes such regulation fast and accurate. In the cardiovascular system, hydrogen sulfide has shown a pronounced cardioprotective effect, especially pronounced in conditions of hypertension and myocardial ischemia. Along with NO, hydrogen sulfide is the most important regulator of vascular tone, while it affects both the properties of the endothelium and regulates the contractility of vascular smooth muscle cells. The role of H₂S in the pathogenesis of arterial hypertension and the therapeutic potential of this gasotransmitter and its derivatives in arterial hypertension treatment both in animal models and in clinical studies have been demonstrated. Experimental data confirming the participation of hydrogen sulfide in the processes of angiogenesis and in the pathogenesis of atherosclerosis were published. For the cardiovascular system, the main function of which is the oxygen supply to organs and tissues, the ability of this gasotransmitter to influence the blood system and act as an oxygen sensor seems to be important. Hydrogen sulfide affects the functional properties of platelets, thrombus stability and microvascular thrombolysis; there is experimental evidence of the effect of H₂S on the microrheological properties of erythrocytes and the process of erythropoiesis. And although the mechanisms of the effect of hydrogen sulfide have not yet been sufficiently studied, there is evidence that all gasotransmitters are in close interaction and their joint action gives a synergistic effect.

Keywords: *gasotransmitters, hydrogen sulfide, regulatory mechanisms, cardiovascular system*

For citation: Tikhomirova I. A., Petrochenko E. P., Petrochenko A. S. Hydrogen sulfide as a signaling molecule in the cardiovascular system. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021;20(1):5–16. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-5-16.

Введение

То, что в организме млекопитающих синтезируется сероводород, было известно достаточно давно, однако его считали, скорее, метаболическим «мусором», токсическим отходом жизнедеятельности [1]. Исследования H₂S как сигнальной молекулы были начаты относительно недавно – в конце XX в., когда впервые была описана возможность синтеза сероводорода в тканях головного мозга и выявлена его способность регулировать функции клеток [2]. Позднее было показано, что одной из систем, где сероводород играет ключевую роль как сигнальная молекула, является сердечно-сосудистая система.

H₂S был отнесен к семейству физиологических сигнальных газовых молекул (газомедиаторов), наряду с CO и NO [1], как малая молекула, которая свободно проникает сквозь клеточную мембрану и непосредственно реализует свою биологическую функцию, взаимодействуя с клеточными компонентами [3]. Концепция газомедиаторов возникла в 2002 г. и положила начало новой области исследования клеточных сигнальных механизмов [1]. Особые свойства и разнообразие эффектов газов изменили традиционную концепцию внутриклеточной и межклеточной коммуникации [4]. В течение последующих лет и в настоящее время ученые пытаются выявить многообразие эффектов и физиологическую значимость газомедиаторов в тканях организма, что открывает новые перспективы для фармакологических исследований и создания препаратов, регулирующих метаболизм и концентрацию газов в тканях организма при различных патологических состояниях [5].

Газомедиаторы имеют ряд особенностей: они являются липидорастворимыми, выделяются из любого участка клетки, не запасаются в везикулах и не высвобождаются путем экзоцитоза. Кроме того, для них не существует рецепторов на клеточной мембране, они могут диффундировать внутрь клетки. Обычно мишени газов – внутриклеточные ферменты и ионные каналы [5]. Растворимость H₂S в липидах в 5 раз превосходит растворимость в воде, что обуславливает его хорошую проникающую способность через мембранные структуры клетки и не требует участия специальных ионтранспортных систем [6]. В клетках млекопитающих H₂S продуцируется как энзиматическим путем, так и без участия энзимов; второй

способ обеспечивает незначительную долю в общем количестве эндогенного H₂S. В настоящее время известно три основных фермента, которые участвуют в синтезе сероводорода: цистатионин-β-синтаза (CBS), цистатионин-γ-лиаза (CSE) и 3-меркаптопируват-сульфотрансфераза (3MST). При этом CBS осуществляет синтез сероводорода преимущественно в клетках нервной системы. В гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, сокращение и расслабление которых обеспечивает изменение тонуса последних, синтез сероводорода осуществляет фермент CSE, а в эндотелиальных клетках, выстилающих изнутри просвет сосуда, – 3MST [7].

Грань между физиологическими и токсическими эффектами H₂S очень тонкая [5]. Уровень H₂S в тканях локально и кратковременно повышается только в ответ на специфическую стимуляцию, затем его концентрация быстро снижается, так как он расщепляется ферментами, связывается с белками или реагирует с другими соединениями [1].

Сероводород и функции сердца

Кардиопротекторный эффект

Экспериментальными исследованиями установлено, что в сердце содержатся незначительные количества CBS, но достаточно много CSE. Исходя из этого был сделан вывод о том, что CBS не играет основной роли в сердечно-сосудистой системе в физиологических условиях, и это позволило предположить потенциальную физиологическую функцию H₂S/CSE. Субстратами для CSE являются гомоцистеин и L-цистеин. Повышенный уровень гомоцистеина считается независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, тромботических, нейродегенеративных и ассоциированных с беременностью патологий. В этих условиях гипергомоцистеинемия способствует развитию эндотелиальной дисфункции, ухудшая эндотелийзависимую вазодилатацию [1].

Большое количество опубликованных данных свидетельствует о кардиопротекторном эффекте H₂S при инфаркте миокарда и гипоксии. Имеются данные о кардиопротекторной роли H₂S, выражающейся в уменьшении повреждений миокарда в условиях ишемии/реперфузии в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. При инфаркте нарушается кровоснабжение сердца из-за поражения коронарных артерий,

что сопровождается развитием некроза в миокарде. На модели инфаркта миокарда у крыс было показано, что H_2S уменьшает смертность и снижает размер очага некроза. По-видимому, сосудорасширяющее действие H_2S приводит к усилению коронарного кровотока при ишемических заболеваниях и снижает клеточные повреждения. Кроме того, имеются данные о том, что H_2S способствует стимуляции ангиогенеза – процесса образования новых кровеносных сосудов, усиливая миграцию эндотелиальных клеток, что также оказывает кардиопротекторный эффект [8].

Было показано, что применение экзогенного L-цистеина уменьшает размер инфаркта миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС); считается, что этот защитный эффект L-цистеина обусловлен увеличением эндогенной продукции H_2S с участием CSE, поскольку ингибирование активности CSE пропаргил глицином (PPG) устраняет этот эффект L-цистеина [8]. Доказано, что H_2S активирует K_{ATP} -каналы в митохондриях и сарколемме кардиомиоцитов, что лежит в основе кардиопротекторного эффекта. Донор H_2S NaHS может способствовать вазодилатации коронарных артерий, увеличивая объем коронарного кровотока при ишемии, уменьшая клеточные повреждения.

Экзогенное введение H_2S и эндогенная повышенная экспрессия CSE с модуляцией H_2S продемонстрировали терапевтическую эффективность при сердечной недостаточности ишемического генеза [9]. Терапия с использованием H_2S была признана успешной на моделях ишемических поражений. При ишемии/реперфузии миокарда как с preconditionированием, так и с postconditionированием соединениями, высвобождающими свободный H_2S (NaHS, Na_2S и GYY4137), было продемонстрировано уменьшение очага инфаркта. Механизм такой защиты включает активацию антиоксидантной системы с вовлечением антиапоптотических и противовоспалительных сигнальных путей [10, 11].

Хронотропный и инотропный эффекты сероводорода

Сообщения о хронотропном эффекте H_2S достаточно противоречивы. В некоторых исследованиях был выявлен отрицательный хронотропный эффект H_2S , обусловленный ингибированием кардиомиоцитов синоатриального узла, этот эффект блокировался в присутствии глутатиона, что позволило предположить вовлеченность АТФ-зависимых K^+ -каналов в реализацию этого эффекта [12]. С другой стороны, было показано, что внутривенное введение H_2S не оказало никакого влияния на ЧСС у крыс [13]. Использование PPG – ингибитора эндогенной продукции H_2S – также никак не повлияло на функцию клеток пейсмекера у кроликов [8]. Возможно, что хронотропный эффект H_2S зависит от его концентрации. M. Kohno et al. [14] продемонстрировали снижение ЧСС (на 10–27 % от контроля) у крыс, подвергшихся воздействию 75 ppm H_2S в течение 60 мин; в другом исследовании, напротив, сообщается о повышении ЧСС у крыс при воздействии 100–200 ppm H_2S в течение 1 ч [15].

В условиях необратимого повреждения изолированного сердца крысы при ишемии-реперфузии H_2S

продемонстрировал отрицательный инотропный эффект и снизил центральное венозное давление в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, тем самым защищая сердце от повреждения [16]. Большинство исследователей склоняются к выводу о том, что открытие АТФ-зависимых K^+ -каналов в миокарде играет ключевую роль в реализации отрицательного инотропного эффекта H_2S , поскольку глутатион – классический блокатор таких каналов – ингибирует инотропный эффект H_2S на сердце. Это соответствует и отрицательному инотропному эффекту других активаторов АТФ-зависимых K^+ -каналов, которые вызывают гиперполяризацию клеточной мембраны [1]. В исследованиях на крысах H_2S оказал отрицательное инотропное влияние *in vivo* и *in vitro*, что, по предположению авторов, может происходить как за счет блокирования потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов, так и за счет ингибирования фермента аденилатциклазы, которая продуцирует циклический АМФ – важный вторичный посредник, регулирующий сократимость кардиомиоцитов [17].

Однако не во всех исследованиях зафиксирован отрицательный инотропный эффект H_2S . Так, например, NaHS (донор сероводорода) не оказал существенного влияния на сократительную способность изолированных вентрикулярных кардиомиоцитов крысы *in vitro* [18]. В этих изолированных кардиомиоцитах был зафиксирован отрицательный инотропный эффект для нитропруссид натрия (донора NO) и L-аргинина и положительный инотропный эффект для изопроterenолола (агониста β -адренорецепторов) [19]. Интересно, что и отрицательный эффект NO, и положительный эффект изопроterenолола были нивелированы NaHS. Физиологическое значение такой роли NaHS в противодействии как положительным, так и отрицательным инотропным влияниям на сердце пока не выяснено.

Регуляторная функция H_2S в сосудистой системе

Регуляция сосудистого тонуса и артериального давления

Сероводород и высвобождающие его доноры давно известны как вещества, способствующие расслаблению сосудов, облегчающие гипоксическую легочную гипертензию, уменьшающие повреждения при ишемии/реперфузии миокарда, снижающие адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке, уменьшающие рестеноз сосудов и обладающие противовоспалительным действием [16].

Одним из способов доказательства физиологического значения эндогенного H_2S служит подавление его эндогенной продукции в определенном органе или в организме в целом с анализом изменений фенотипа. У мышей с генетической делецией CSE (цистатион-γ-лиазы) в значительной части (хотя и не полностью) была блокирована продукция H_2S в сердечно-сосудистой системе; у этих животных в возрасте 8 недель из-за недостатка эндогенного сероводорода формировалась артериальная гипертензия, которая могла быть предотвращена инъекцией экзогенного H_2S . Другим важным фактом, установленным в этом исследовании, было то, что развитие

гипертензии у нокаутированных по CSE мышей было обусловлено серьезным нарушением эндотелийзависимой вазодилатации мелких резистивных артерий. G. Yang et al. [20] показали, что сосудистый эндотелий генерирует H_2S с участием CSE: стимуляция холинергических мускариновых рецепторов эндотелия повышает внутриклеточное содержание Ca^{2+} , активируя Ca -зависимый кальмодулин, который, в свою очередь, запускает синтез H_2S через стимуляцию CSE. Сероводород действует как на эндотелиоциты, так и на гладкие миоциты, вызывая вазодилатацию. У мышей, нокаутированных по CSE, эта цепочка нарушается из-за недостатка CSE [21].

Осуществляя свое регуляторное действие в сосудах артериального русла, H_2S принимает активное участие в регуляции артериального давления [21]. Исследования на людях позволили установить, что в группе лиц с нормальными показателями артериального давления концентрация H_2S в плазме крови составляла 34 мкМ, тогда как у больных артериальной гипертензией его содержание было снижено до 20 мкМ. Назначение больным артериальной гипертензией ингаляций сероводорода способствовало снижению показателей артериального давления. При проведении исследований на крысах обнаружили, что внутривенное болюсное введение раствора сероводорода вызывало у них дозозависимое снижение артериального давления [22].

В условиях *in vitro* донор сероводорода гидросульфид натрия (NaHS), активно используемый в экспериментальной практике, также вызывал расслабление различных отделов артериального и венозного русла: грудной, брыжеечной, почечной артерии, аорты, воротной вены и т. д. Несмотря на существенную роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса, его удаление не оказывало существенного влияния на эффекты сероводорода в гладкомышечных клетках [22], что свидетельствует о прямом влиянии сероводорода на гладкомышечные клетки через присущие им регуляторные механизмы. Расслабляющее действие сероводорода на гладкомышечные клетки преимущественно связано с открытием АТФ-зависимых калиевых каналов [1]. Открытие этих каналов ведет к увеличению выхода ионов калия из клетки в межклеточное пространство. В то же время активация АТФ-зависимых калиевых каналов сопровождается инактивацией потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа, обеспечивающих поступление ионов кальция в клетку. Высокая внутриклеточная концентрация Ca^{2+} является необходимым условием развития сократительного ответа со стороны мышечной клетки. Закрытие кальциевых каналов способствует снижению концентрации свободного внутриклеточного Ca^{2+} [1]. Эти процессы в совокупности запускают механизмы расслабления в гладкомышечных клетках, что, в конечном итоге, приводит к снижению тонуса кровеносных сосудов и артериального давления в целом [9].

Таким образом, H_2S является эндогенным газовым модулятором сократительной активности сосудов. В отличие от NO и CO, H_2S -индуцированная вазорелаксация не опосредуется участием цГМФ-сигнального

пути. В то же время, подобно NO и CO, H_2S способен ингибировать пролиферацию гладких миоцитов сосудов и ускорять апоптоз *in vitro* [23]. Этот эффект реализуется посредством активации MAP-киназы и каспазы-3. Поэтому H_2S – не только вазодилататор, но еще и важный регулятор клеточного роста, способный уменьшать структурное ремоделирование тканей сосудов, что может пролить свет на механизмы некоторых сосудистых патологий и стать основой разработки новых терапевтических подходов [3].

NO считают эндотелиальным расслабляющим фактором в многочисленных отделах сосудистого русла, однако во многих сосудах вазодилатационная активность лишь частично снижается в присутствии ингибиторов NOS и при нокауте eNOS; активность эндотелиального расслабляющего фактора, обусловленная действием NO, наиболее выражена в крупных сосудах, таких как аорта, в то время как в резистивных сосудах, непосредственно регулирующих давление крови, эффект NO не столь очевиден [24]. Считают, что H_2S является, наряду с NO, эндотелиальным фактором расслабления сосудов, вызывая гиперполяризацию клеточной мембраны за счет активации АТФ-зависимых K^+ -каналов [5].

Роль H_2S в патогенезе гипертензии была изучена у спонтанно гипертензивных крыс (SHR). Гипертензия у животных развивалась спонтанно, при этом были зафиксированы снижение продукции H_2S и экспрессии CSE в тканях аорты и уменьшение содержания H_2S в плазме крови. Введение крысам NaHS в течение 5 недель приостановило развитие гипертензии и частично обратило вспять вызванное гипертензией ремоделирование сосудов и накопление коллагена [25].

Частично вазодилатация при действии сероводорода происходит благодаря активации АТФ-зависимых калиевых каналов, через которые ионы калия выходят из клетки, а это влечет за собой гиперполяризацию мембраны. Вслед за этим инактивируются потенциалзависимые Ca -каналы, снижается внутриклеточная концентрация кальция, и сосуды расслабляются [26]; также было показано, что H_2S увеличивает амплитуду одиночных токов через АТФ-зависимые калиевые каналы. Однако эффект H_2S только частично блокировался глутаматом – ингибитором АТФ-зависимых калиевых каналов [26], что указывает на участие дополнительных механизмов действия.

Было установлено, что экзогенный H_2S демонстрирует бифазный эффект на сосудистый тонус: при высоких концентрациях NaHS ($>400 \mu M$) проявляет свойства вазодилататора, а при низких концентрациях отмечена вазоконстрикция, было высказано предположение, что это может быть обусловлено ингибированием eNOS. Однако позднее было показано, что такой бифазный эффект – результат высокого напряжения кислорода, поскольку в физиологическом диапазоне напряжения кислорода NaHS и при низких концентрациях приводит к расслаблению сосудов [27]. Однако этот факт позволяет высказать предположение о том, что ответственными за вазоконстрикцию в этих условиях могут быть продукты окисления H_2S [28].

Использование соединений, высвобождающих сероводород (NaHS и GYY4137), приводит к снижению давления крови на моделях гипертензии [29]. Было показано, что H_2S быстро окисляется следовыми количествами кислорода, и полисульфид калия может быть более эффективным вазодилатором, чем NaHS. Получены данные о том, что внутрибрюшинное введение тиосульфата (нового донора H_2S) не только снижает давление крови при артериальной гипертензии, но еще и защищает сердце от повреждений, вызванных повышенным давлением [30].

Сероводород как сенсор кислорода

Есть свидетельства, указывающие на важную регуляторную роль H_2S в условиях гипоксии, однако механизмы, посредством которых H_2S определяет недостаток кислорода и реагирует на него, во многом не ясны. При исследовании механического и электрического ответов изолированных кровеносных сосудов на гипоксию было высказано предположение, что H_2S играет роль сенсора кислорода и преобразователя сосудистого ответа на гипоксию, поскольку ингибирование синтеза H_2S блокирует ответ на гипоксию кровеносных сосудов позвоночных, и концентрация H_2S в сосудах регулируется балансом между продукцией эндогенного H_2S и его окислением доступным O_2 [31].

Факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), являются ключевым регулятором уровня кислорода, так как в условиях гипоксии они активируют экспрессию генов-мишеней. В ряде недавних исследований было продемонстрировано, что H_2S , подобно NO и CO, играет важную роль в регуляции функций HIF-1 при гипоксии. HIF-1 – основной регулятор гипоксии в клетках млекопитающих, который активирует транскрипцию более чем 100 таргетных генов при недостатке кислорода [32]. HIF-1 вовлечен в опосредуемый H_2S ангиогенез при гипоксии [33].

Исследования последних лет показали, что экзогенный H_2S регулирует действие HIF различными способами. Активация каротидных телец – это чувствительный и быстрый ответ на гипоксию, быстро восстанавливающий общее снабжение кислородом. Обладая высокой чувствительностью и быстрой скоростью ответа на гипоксию, каротидные тельца играют уникальную роль в детекции уровня кислорода. Было доказано, что H_2S является возбуждающим медиатором при детекции гипоксии каротидными тельцами [34].

H_2S быстро превращается в полисульфиды при контакте с кислородом или перекисью водорода. Пока не ясно, вовлечены ли полисульфиды в опосредуемый H_2S ответ каротидных телец на гипоксию или в регулируемые H_2S функции HIF.

Ангиогенез

Способность эндотелиальных клеток к пролиферации и миграции в ответ на стимул является чрезвычайно важной в эмбриогенезе, ангиогенезе, при заживлении ран, ишемизации тканей и при различных воспалительных заболеваниях. Существуют

убедительные свидетельства того, что H_2S способствует эндотелиальной пролиферации и миграции.

Линия эндотелиальных клеток головного мозга (bEnd3) в *in vitro* исследовании обладала более высокой пролиферативной и миграционной активностью, а также ранозаживляющей способностью после обработки NaHS (донором H_2S) [35]. Эндогенная продукция сульфида также важна для роста и миграции эндотелиоцитов. Нокаут по CSE в эндотелиоцитах пупочной вены человека и аортальных эндотелиоцитах мыши привел к снижению скорости пролиферации, а увеличение экспрессии CSE – к ее повышению [28].

На модели ишемии задней конечности крыс было продемонстрировано, что 4-недельное введение NaHS значительно увеличило рост коллатеральных сосудов, повысило плотность капилляров и интенсифицировало периферический кровоток в ишемизированной конечности в сравнении с контролем [36].

Хотя целый ряд исследований представляет убедительные свидетельства регуляторной роли соединений серы в эндотелиальной пролиферации и миграции, многие ключевые вопросы пока остаются без ответа. Поскольку на сегодняшний день существуют определенные технические проблемы с методами точного измерения содержания H_2S и его метаболитов, не совсем ясно, относятся ли наблюдаемые регуляторные эффекты к действию свободного сероводорода, либо это «заслуга» его полисульфидных производных. Исследование клеточного ответа с использованием высвобождающих H_2S соединений, таких, например, как NaHS, не дает гарантии, что при этом фиксируется биологический эффект, вызванный свободным H_2S , особенно если речь идет о часах или днях после обработки, поскольку в этом случае пролиферативный и промиграционный эффекты доноров сероводорода могут быть обусловлены участием его окисленных метаболитов [36].

Продуцирующие H_2S ферменты тесно связаны с базовым клеточным метаболизмом, включая синтез аминокислот и окислительно-восстановительный баланс, что также может оказывать влияние на клеточную пролиферацию и миграцию, и это необходимо учитывать при обсуждении роли сероводорода как газотрансмиттера или генератора полисульфидов [28].

Атеросклероз

Атеросклероз – сложный процесс, включающий в себя, наряду с другими нарушениями, эндотелиальную дисфункцию и сосудистое воспаление. Взаимосвязь уровня H_2S и прогрессирования атеросклероза подтверждена рядом исследований [37].

В работах Yuan S. et al. [38, 39] была выявлена уникальная взаимосвязь между экспрессией CSE и характером потока крови. Было продемонстрировано, что свободное течение крови способствует снижению экспрессии CSE и продукции полисульфидов, в то время как в регионах сосудистой системы с нарушенным током крови в эндотелиальных клетках отмечена повышенная экспрессия CSE. Эти эксперименты демонстрируют, что CSE в проатерогенных условиях способствует опосредованному течением

сосудистому ремоделированию и снижает эндотелиальную активацию. Недостаток CSE также ограничивает обусловленную действием пристеночного напряжения сдвига провоспалительную сигнализацию, включающую экспрессию генов ICAM-1 и VCAM-1 и инфильтрацию моноцитов, опосредованную NF-κB [40].

Недавно проведенные исследования [41] подтвердили выявленные ранее особенности экспрессии CSE в участках сосудов с меньшей кривизной и в месте бифуркации артерий. На основании этого можно предположить, что нарушения сигнального пути CSE/полисульфиды может ускорить развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, что можно скорректировать CSE/полисульфидной терапией.

В ряде исследований указывается на значительную роль H_2S в патогенезе атеросклероза, в частности, в его формировании и уменьшении последствий ишемического ремоделирования сосудов и повреждения тканей при ишемии-реперфузии. Было показано, что экзогенный H_2S снижает экспрессию гена остеопонтина, тем самым уменьшая кальцификацию сосудов, которая обычно фиксируется не только при атеросклерозе, но и при целом ряде заболеваний, таких как гипертензия, диабет, хроническая почечная недостаточность, артериальный стеноз, и при старении [1].

Влияние сероводорода на систему крови

Гемостаз

Было установлено, что и CSE, и CBS активны в крови и секретируются эндотелиальными клетками [41]. Данные о действии H_2S на тромбоциты немногочисленны. В исследовании G. Zagli et al. [43] было показано, что H_2S может ингибировать агрегацию тромбоцитов, хотя использовавшиеся в этом эксперименте концентрации H_2S превышали физиологическую норму [42]. Другие исследователи установили, что высокие концентрации H_2S оказывают слабый ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов человека и незначительное влияние на их адгезию.

В ряде экспериментальных работ было продемонстрировано, что H_2S проявляет антитромботический эффект, ингибируя различные стадии активации тромбоцитов (адгезию, секрецию и агрегацию) и процесса формирования тромба [44]. В исследованиях G. Zagli et al. [42] было показано, что NaHS дозозависимо уменьшает агрегацию тромбоцитов, вызванную различными агонистами – АДФ, U46619, коллагеном, адреналином, тромбином и арахидоновой кислотой. Более того, было установлено, что H_2S модифицирует адгезивные свойства коллагена и фибриногена, ухудшая адгезию тромбоцитов [45].

A. Morel et al. [45] продемонстрировали *in vitro*, что NaHS ингибирует генерацию O_2 в тромбоцитах, и самый выраженный ингибирующий эффект отмечен для тромбоцитов, активированных тромбином. Влияние H_2S на сложные процессы коагуляции и фибринолиза неоднозначно в силу плеiotропного характера его действия. Полученные *in vitro* результаты свидетельствуют об антикоагулянтной активности H_2S [45], поэтому было выдвинуто предположение о том,

что H_2S может быть перспективным соединением для предотвращения тромбоза в условиях патологии при высокой прокоагулянтной активности плазмы. Модификации различных протеинов системы гемостаза (включая фибриноген, плазминоген и тромбин) под действием H_2S могут быть связаны с выявленными в эксперименте изменениями процесса коагуляции и фибринолиза [45].

Механизмы, посредством которых H_2S может влиять на функциональные свойства тромбоцитов, пока не ясны. В своем исследовании G. Zagli et al. (2007) [42] установили, что выявленный ими ингибиторный эффект H_2S не зависит ни от синтеза NO, ни от активации аденилатциклазы или гуанилатциклазы или K^+_{ATP} -каналов. Было высказано предположение о возможной роли тиолдисульфидных реакций в реализации влияния на тромбоциты [46], и, поскольку H_2S содержит тиоловую группу, это может обеспечить альтернативный механизм действия на тромбоциты.

В недавних исследованиях было показано, что донор H_2S GYY4137 повышает сульфидгидратацию протеинов тромбоцитов, дозозависимо снижает экспрессию адгезионных молекул и уменьшает морфологические признаки активации тромбоцитов. У мышей GYY4137 также значительно увеличил время формирования веноулярных тромбов, исходя из чего авторами был сделан вывод об антитромботических свойствах H_2S и его способности к регуляции тромбогенеза путем влияния на процессы активации, адгезии и агрегации тромбоцитов [47]. В продолжении этих исследований по оценке влияния GYY4137 на стабильность тромбов и микрососудистый тромболизис было показано значительное ускорение артериального и веноулярного тромболизиса под действием GYY4137 в сравнении с контролем (DMSO), а также установлено, что GYY4137 уменьшает стабильность тромба, снижая тромбоцитарно-лейкоцитарную агрегацию, и способствует эндогенному тромболизису у мышей [48].

Эритропоэз

В экспериментах *in vitro* было продемонстрировано, что применение H_2S оказывает положительное влияние на продукцию эритропоэтина почками при гипоксии, но не при нормоксии. По всей видимости, H_2S оказывает значительное влияние на эритрогенез и продукцию эритропоэтина почками. Возможно, H_2S по-разному взаимодействует с HIF-1α и HIF-2α, регулируя экспрессию соответствующих генов разными способами.

В исследованиях J. Leigh et al. [49], выполненных на основании клинических данных и с использованием животных моделей, была продемонстрирована взаимосвязь между H_2S и сигнальными путями HIF в регуляции включения таргетных генов при гипоксии. Нокаутирование по одному из трех основных энзимов биосинтеза H_2S привело к значительному снижению содержания гемоглобина, EPO, CBS, и NFκB-p65 в условиях гипоксии в сравнении с мышами дикого типа. Экзогенное введение H_2S позволило вернуть эти показатели к норме. А в условиях нормоксии был

отмечен обратный эффект – и содержание гемоглобина, и активность множества HIF-регулируемых генов были повышены в сравнении с контролем. Клинические исследования продемонстрировали, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью и анемией содержание тиосульфата в моче было значительно ниже, чем у пациентов с ХПН без анемии, что косвенно подтвердило роль H_2S в поддержании нормального числа эритроцитов [49].

Гемотрансфузия

Опубликованные данные о роли сероводорода при кровопотерях достаточно противоречивы. Есть экспериментальные подтверждения тому, что H_2S при массивных кровопотерях способен обратимо снижать метаболические потребности тканей в условиях недостаточного снабжения кислородом. В модельных опытах у крыс с контролируемой кровопотерей (60 % от общего объема крови) 24-часовая выживаемость составляла лишь 14–23 %. При аналогичных условиях эксперимента вдыхание газообразного H_2S или внутривенное введение $NaHS$ повышало выживаемость до 67–75 % [50]. И наоборот, в другом исследовании было продемонстрировано, что у крыс при геморрагическом шоке быстрее восстанавливались ЧСС и артериальное давление, повреждение тканей минимизировалось в присутствии PPG , блокирующего продукцию H_2S , тем самым указывая на негативную роль сероводорода в этом процессе [51].

Реологические свойства крови

Сведения о возможном влиянии газовых молекул на функциональные свойства эритроцитов (и в том числе на их микрореологические характеристики, определяющие клеточный вклад в вязкость цельной крови) весьма немногочисленны. И если оценка эффекта NO в той или иной степени нашла свое отражение в публикациях последнего времени [52, 53], то исследования влияния сероводорода на микрореологические свойства эритроцитов и текучие свойства крови были предприняты совсем недавно и отражены в единичных публикациях. В экспериментах *in vitro* А. В. Муравьев и др. [54] продемонстрировали дозозависимый эффект доноров NO и H_2S (нитропруссид натрия и $NaHS$) на микрореологические свойства разных возрастных фракций эритроцитов, было выявлено снижение агрегируемости эритроцитов в присутствии газомедиаторов, наиболее выраженное для «старых» клеток. В дальнейшем изучение возможных механизмов влияния сероводорода на агрегируемость и деформируемость эритроцитов позволило прийти к выводу о существовании цГМФ-независимого прямого действия газотрансмиттеров на вязкоэластичные свойства мембраны красных клеток крови [55] и взаимовлиянии NO и H_2S при их совместном действии [56]. При изучении эффекта *in vitro* экзогенного сероводорода на микрореологические характеристики эритроцитов в норме и при сахарном диабете II типа был продемонстрирован положительный эффект этого газомедиатора, более выраженный в норме [57].

Механизмы регуляторных воздействий сероводорода

Сигнальные пути, вовлеченные в реализацию эффекта H_2S

Регуляторная функция H_2S реализуется через различные молекулярные мишени, такие как разнообразные ионные каналы и сигнальные белки. Один из основных механизмов действия H_2S – модификация протеинов. H_2S является сильным восстановителем и может восстанавливать двойные дисульфидные связи. Другой механизм – это присоединение дополнительного атома серы к тиоловой группе [1]. Химическая модификация белков приводит к изменению их конформации и функциональной активности. В клетке мишенями действия H_2S могут быть ионные каналы, мембранные и внутриклеточные ферменты, различные протеины и т. д. [5].

Так же, как NO , H_2S с высокой аффинностью связывается с гемом, однако в физиологических условиях стимуляции циклической гуанилатциклазы не происходит [2], ингибиторы гуанилатциклазы не влияют на способность H_2S расслаблять кровеносные сосуды, поэтому действие H_2S не зависит от данного фермента [6, 9].

Газомедиаторы перевернули привычные концепции о межклеточных взаимодействиях. Например, газообразное вещество не может храниться в везикулярных структурах и поэтому должно вновь синтезироваться по мере потребности в нем. Из этого следует, что вместо регуляции экзоцитоза как основного способа доставки активного вещества объектом тонких регуляторных механизмов становятся ферменты его биосинтеза. Вместо связывания с мембранными рецепторами клеток газомедиаторы диффундируют внутрь близлежащих клеток для взаимодействия со своими мишенями.

Два газомедиатора (NO и H_2S) обладают высокой химической реакционной способностью. Поэтому при случайном проникновении в клетку они должны быть перехвачены и инактивированы такими соединениями, как глутатион, которые присутствуют в клетке в достаточных количествах. Обычно NO достигает своей мишени посредством связывания фермента его биосинтеза (той или иной формы NO -синтазы (NOS)) с белком-мишенью. Подобный регуляторный механизм, по всей видимости, существует и для H_2S .

Возможно, самой уникальной особенностью газомедиаторов можно считать молекулярные механизмы их сигнализации. Классическая молекула посредника (мессенджера) действует через амплифицирующий сигнал каскад. Например, гормоны или нейромедиаторы действуют на G-белки посредством активации сопряженных с ними рецепторов, изменяя свойства G-белков, которые, в свою очередь, влияют на ферменты, продуцирующие циклические нуклеотиды или инозитол 1,4,5-трифосфат (IP_3). Циклические нуклеотиды оказывают влияние на различные протеинкиназы, IP_3 способствует высвобождению внутриклеточного кальция, который, в свою очередь, взаимодействует с различными внутриклеточными белками. Пептиды и белки, которые действуют через тирозин-киназные рецепторы, реализуют свой эффект через определенную

достаточно длинную молекулярную цепочку. И напротив, газомедиаторы химически модифицируют внутриклеточные протеины, очень оперативно влияя на клеточный метаболизм [4].

Было показано, что H_2S реализует свои эффекты посредством механизмов, сходных с нитрозилированием, формируя ковалентные связи с SH-группой цистеинов, этот процесс был назван сульфгидратацией. Сульфгидратация гораздо более распространена, чем нитрозилирование. В то время как нитрозилируются обычно от 1 до 5 % большинства протеинов, 10–25 % эндогенной глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, β -тубулина и актина в основном сульфгидратируются. Сульфгидратация может влиять на функции белков иначе, чем нитрозилирование. При нитрозилировании как бы прикрываются активные SH-группы цистеинов, что обычно ведет к инактивации белков, хотя иногда фиксируется и активирующий эффект. При сульфгидратации, напротив, SH-группа превращается в SSH, которая химически более реакционно-способна и готова легче вступать во взаимодействие с клеточным окружением. Например, сульфгидратация глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы повышает ее активность на 700 % [58].

Полисульфиды

В последнее время высказывается мнение, что представление о том, что исключительно молекула сероводорода как такового способна одна реализовывать все описываемые в литературе сигнальные и биологические эффекты, по всей видимости, можно считать слишком упрощенным [59]. Хотя H_2S – это коротко живущая молекула, многочисленные исследования демонстрируют ее пролонгированный эффект в организме млекопитающих. Поэтому была выдвинута гипотеза о физиологическом значении метаболитов сероводорода, таких как персульфиды, полисульфиды и другие активные формы серы (RSS). Кроме экзогенного образования неорганических полисульфидов в растворе $NaHS$, было зафиксировано также и существование эндогенных неорганических полисульфидов [38, 60].

Концепция газомедиаторов рассматривает конкретные свойства этих сигнальных молекул газов, в том числе их хорошую проницаемость через клеточные мембраны, взаимодействие с гемопотеинами и их способность к регуляции посредством включения определенных сигнальных механизмов. Однако эта концепция не учитывает тех фактов, что продукты метаболизма этих газов (например, продукты окисления) зачастую являются медиаторами многих биологических функций в большей степени, чем молекулы исходных газов сами по себе. Окисление H_2S в реальных биологических условиях – это неизбежный процесс, в результате которого образуются полисульфиды и персульфиды, которые проявляют такие же эффекты, как и H_2S [38].

В исследовании [37] было продемонстрировано, что, наряду с H_2S , пер- и полисульфиды в равной степени способны регулировать различные эндотелиальные функции. На различных моделях сердечно-сосудистых заболеваний с повреждением тканей

была зафиксирована кардиопротекторная роль сульфида и полисульфида [61].

Взаимодействие газомедиаторов

Известные на сегодняшний день газомедиаторы H_2S , NO и CO обладают сходными химическими и биологическими свойствами, общими молекулярными мишенями и сходными клеточными эффектами. Они дополняют друг друга в регуляции биологических функций. Например, на тканевом уровне все три газа способны вызывать вазодилатацию, на клеточном уровне все могут ингибировать окислительное фосфорилирование, H_2S и NO действуют на цитохромоксидазу. Они могут также конкурировать друг с другом, все они связываются с гемоглобином [1].

Эффекты газомедиаторов могут быть опосредованы их взаимодействием друг с другом, что получило подтверждение в последние годы. Взаимодействие осуществляется на уровне как регуляции ферментов синтеза, так и мишеней их действия. Сероводород, например, ингибирует активность ферментов, синтезирующих NO – эндотелиальный фактор расслабления стенок аорты и других крупных сосудов, а донор NO, нитропруссид натрия, усиливает экспрессию цистатионин- γ -лиазы и цистатионин- β -синтазы [7].

Если вазодилатационный эффект NO реализуется в аорте, то расслабление брыжеечных артерий, относящихся к резистивным сосудам и являющихся более значимыми для регулирования периферического давления крови, в основном связано с H_2S . Видимо, от типа сосудов и вида животного зависит, какой именно расслабляющий фактор будет работать. Кроме того, механизмы действия H_2S и NO в сосудах различны. Эффекты NO опосредуются через растворимую форму гуанилатциклазы и модуляцию K_{Ca} -каналов, а H_2S – через гиперполяризацию, которая обеспечивается активностью K_{ATP} -каналов. NO, CO и H_2S могут активировать K_{Ca} -каналы высокой проводимости посредством разных химических модификаций канального белка. NO модифицирует сульфгидрильные группы, CO – остатки гистидина, а H_2S восстанавливает дисульфидные связи [62].

Известен факт, что ингибирование любого из H_2S -продуцирующих энзимов (CSE, CBS или 3-MST) уменьшает фосфорилирование eNOS по Ser1177 в ответ на напряжение сдвига, что свидетельствует о фундаментальной роли метаболизма H_2S в активации эндотелия, вызванной сдвигом [63].

Данные о взаимовлиянии продукции и высвобождения H_2S и NO достаточно противоречивы. Наряду с данными, свидетельствующими, что H_2S стимулирует выработку NO эндотелием [10], в других исследованиях были высказаны суждения о том, что H_2S ингибирует активность eNOS и блокирует эффект SNP (нитропруссид натрия) [9]. Было высказано предположение о том, что H_2S способен модифицировать активность фосфодиэстераз, тем самым оказывая влияние на уровень циклических нуклеотидов [64]. Было показано, что NO обладает способностью повышать экспрессию и активность CSE и связываться с циркулирующей в крови CSE, а возможно,

и с CBS [9]. В то же время L-NAME может снижать содержание H_2S , уменьшая активацию и экспрессию CSE [13].

Кроме влияния на ферменты, было установлено, что NO и H_2S способны образовывать нитрозотиольные соединения, обладающие определенной физиологической ролью, S-нитрозосоединения, ингибировать синтез тромбоксана ThA_2 , непосредственно приводя к цГМФ-независимому ингибированию активации тромбоцитов [65]. Также H_2S может восстанавливать NO до нитроксила (HNO), который предположительно может независимо действовать на цГМФ и цАМФ, возможно, посредством активации SERCA (Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума); однако в настоящее время не представляется возможным измерить содержание HNO , а следовательно, и оценить его роль [18].

Повышенное содержание свободного сероводорода в плазме крови может быть компенсаторным ответом на эндотелиальную дисфункцию и дисрегуляцию биодоступности NO. Недавними исследованиями было показано, что H_2S может оказывать влияние на экспрессию и функциональную активность eNOS, способствуя восстановлению нитрит-аниона до NO, выступая в качестве альтернативного пути регуляции биодоступности NO [35].

NO может оказывать влияние на уровень H_2S в тканях сосудов посредством двух механизмов. Zhao et al. обнаружили, что NO повышает активность CSE в сосудистых тканях. Они инкубировали гомогенат тканей аорты с донором NO в течение 90 мин, что привело к значительному дозозависимому увеличению продукции H_2S . Возможно, NO повышает активность цГМФ-зависимой протеинкиназы, которая, в свою очередь, стимулирует CSE. Кроме того, NO может непосредственно воздействовать на белок CSE. Белок CSE млекопитающих состоит из 12 цистеинов, специфические остатки цистеина, которые могут взаимодействовать с NO, пока не установлены. Однако вполне возможно, что имеет место нитрозилирование определенных свободных SH-групп CSE в присутствии NO [9].

Вторым механизмом NO-индуцированной продукции H_2S является регуляция экспрессии CSE. Инкубация культуры сосудистых гладкомышечных клеток с донором NO в течение 6 ч существенно повышает уровень экспрессии CSE [9]. Другими исследованиями также было показано, что донор NO S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP) увеличивает экспрессию CSE, а другой донор NO (SNP) повышает активность CSE [13].

Взаимодействие H_2S и NO играет важную роль в кардиопротекции и регуляции сосудистого тонуса. H_2S , полисульфиды и их взаимодействие с NO опосредуют различные физиологические и патофизиологические процессы [66].

Еще меньше известно о взаимодействии CO и H_2S ; однако было показано, что CO способен связываться и с CSE, и с CBS, блокируя их активность, причем аффинность связывания CO с CBS выше, чем у NO [67]. В целом можно заключить, что существующие на сегодняшний день представления о взаимодей-

ствии газомедиаторов свидетельствуют о возможном синергетическом эффекте, когда комбинация газовых молекул в низкой концентрации обеспечивает больший суммарный эффект, чем сумма эффектов каждого из газов в отдельности [43].

Заключение

Прошло более двух десятилетий с тех пор, как была установлена регуляторная функция H_2S , и сейчас этот газ признан важнейшей сигнальной молекулой и ключевым регулятором биологических функций. Нарушения метаболизма H_2S вовлечены в патогенез гипертензии, атеросклероза, сердечной недостаточности, сахарного диабета, цирроза печени, нейродегенеративных заболеваний, эректильной дисфункции, бронхиальной астмы, воспаления, сепсиса и ряда других заболеваний. В сердечно-сосудистой системе этот газомедиатор активно участвует в регуляции работы сердца, сосудистого тонуса и обладает выраженным влиянием на систему крови. Несмотря на то, что эффекты сероводорода в сердечно-сосудистой системе еще недостаточно изучены и механизмы его воздействия тоже пока не совсем ясны, опубликованные данные позволяют заключить, что эта газовая молекула обладает определенным как диагностическим, так и терапевтическим потенциалом при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Финансирование / Acknowledgments

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00143. / The reported study was funded by RFBR, project number 20-015-00143.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература/References

1. Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol Rev.* 2012; (92):791–896. Doi: 10.1152/physrev.00017.2011.
2. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J. Neurosci.* 1996; (16):1066–1071. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-03-01066.1996.
3. Huang S, Li H, Ge J. A cardioprotective insight of the cystathionine γ -lyase/hydrogen sulfide pathway. *IJC Heart & Vasculture.* 2015;7(1):51–57. Doi: org/10.1016/j.ijcha.2015.01.010.
4. Mustafa AK, Gadalla MM, Snyder SH. Signaling by Gasotransmitters. *Sci. Signal.* 2009;2(68):1–8. Doi: 10.1126/scisignal.268re2.
5. Ситдикова Г. Ф., Яковлев А. В., Зефирова А. Л. Газомедиаторы: от токсических эффектов к регуляции клеточных функций и использованию в клинике // Бюлл. сибир. мед. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 185–200. [Sitdikova GF, Yakovlev AV, Zefirov AL. Gazomediatory: ot toksicheskikh efektov k regulyatsii kletochnykh funktsiy i ispol'zovaniyu v klinike. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2014;13(6):185–200. (In Russ.)].
6. Колесников С. И., Власов Б. Я., Колесникова Л. И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей // Вестн. РАМН. – 2015. – Т. 70, № 2. – С. 237–241. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1318). [Kolesn-

- ikov SI, Vlasov BY, Kolesnikova LI. Serovodorod kak tret'ya essentsial'naya gazovaya molekula zhivyykh tkaney. *Vestnik RAMN*. 2015;70(2):237–241. (In Russ.).
7. Shibuya N, Milkanai Y, Kimura Y, Nagahara N, Kimura H. Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide. *J. Biochem. Adv. Access*. 2009;(146):623–626. Doi: 10.1093/jb/ myp111.
 8. Elsey DJ, Fowkes RC, Baxter GF. L-Cysteine stimulates hydrogen sulfide synthesis in myocardium associated with attenuation of ischemia-reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;(15):53–59. Doi: 10.1177/1074248409357743.
 9. Rushing AM, Donnarumma E, Polhemus DJ, Au KR, Victoria SE, Schumacher JD, Li Z, Jenkins JS, Lefer DJ, Goodchild TT. Effects of a novel hydrogen sulfide prodrug in a porcine model of acute limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2019;(69):1924–1935. Doi: 10.1016/j.jvs.2018.08.172.
 10. Chatzianastasiou A, Bibli SI, Andreadou I, Efentakis P, Kaludercic N, Wood ME, Whiteman M, Di Lisa F, Daiber A, Manolopoulos VG, Szabo C, Papapetropoulos A. Cardioprotection by H₂S donors: Nitric oxide-dependent and independent mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016; (358):431–440. Doi: 10.1124/jpet.116.235119.
 11. Karwi QG, Whiteman M, Wood ME, Torregrossa R, Baxter GF. Pharmacological postconditioning against myocardial infarction with a slow-releasing hydrogen sulfide donor, GYY4137. *Pharmacol Res*. 2016;(111):442–451. Doi: 10.1016/j.phrs.2016.06.028.
 12. Xu M, Wu YM, Li Q, Wang X, He RR. Electrophysiological effects of hydrogen sulfide on pacemaker cells in sinoatrial nodes of rabbits. 2008;(60):175–180. PMID: 18425303.
 13. Zhao W, Wang R. H₂S induced vasorelaxation and underlying cellular and molecular mechanisms. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. 2002;(283):474–480. Doi: 10.1152/ajpheart.00013.2002.
 14. Kohno M, Tanaka E, Nakamura T, Shimojo N, Misa-wa S. Influence of short-term inhalation of hydrogen sulfide in rats. *Eisei Kagaku Jpn J Toxicol Environ Health*. 1991;(37): 103–106.
 15. Higuchi Y. Behavioral studies on toxicity of hydrogen sulfide by means of conditioned avoidance responses in rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 1977;(73):307–319. Doi: 10.1254/fpj.73.307.
 16. Sivarajah A, Collino M, Yasin M, Benetti E, Gallicchio M, Mazon E, Cuzzocrea S, Fantozzi R, Thiemermann C. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of hydrogen sulfide in a rat model of regional myocardial I/R. *Shock*. 2009;(31):267–274. Doi: 10.1097/SHK.0b013e318180ff89.
 17. Elsey DJ, Fowkes RC, Baxter GF. Regulation of cardiovascular cell function by hydrogen sulfide (H₂S). *Cell Biochem Funct*. 2010;28(2):95–106. Doi: 10.1002/cbf.1618. PMID: 20104507.
 18. Yong QC, Hu LF, Wang S, Huang D, Bian JS. Hydrogen sulfide interacts with nitric oxide in the heart: possible involvement of nitroxyl. *Cardiovasc Res*. 2010;(88):482–491. Doi: 10.1093/cvr/cvq248.
 19. Yong QC, Pan TT, Hu LF, Bian JS. Negative regulation of beta-adrenergic function by hydrogen sulfide in the rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;(44):701–710. Doi: 10.1016/j.jmcc.2008.01.007.
 20. Yang G, Wu L, Jiang B, Yang W, Qi J, Cao K, Meng Q, Mustafa AK, Mu W, Zhang S, Snyder SH, Wang R. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase. *Science*. 2008;322(5901):587–590. Doi: 10.1126/science.1162667.
 21. Skovgaard N, Gouliava A, Aalling M, Simonsen U. The Role of Endogenous H₂S in Cardiovascular Physiology. *Curr. Pharm. Biotechnol*. 2011;(12):1385–1393. Doi: 10.2174/138920111798280956.
 22. Lowicka E, Beltowski J. Hydrogen sulfide – the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol. Reports*. 2007;(59):4–24. PMID: 17377202.
 23. Du J, Yan H, Cheung Y, Geng B, Jiang H, Chen X, Tang C. The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor in rat cultured cells. *Heart Vessels*. 2004;(19):75–80. Doi: 10.1007/s00380-003-0743-7.
 24. Brandes RP, Schmitz-Winnenthal FH, Félétou M, Gödecke A, Huang PL, Vanhoutte PM, Fleming I, Busse R. An endothelium-derived hyperpolarizing factor distinct from NO and prostacyclin is a major endothelium-dependent vasodilator in resistance vessels of wild-type and endothelial NO synthase knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;(97):9747–9752. Doi: 10.1073/pnas.97.17.9747.
 25. Zhao X, Zhang L, Zhang C, Zeng X, Yan H, Jin HF, Tang C, Du JB. Regulatory effect of hydrogen sulfide on vascular collagen content in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2008;(31):1619–1630. Doi: 10.1291/hypres.31.1619.
 26. Cheng Y, Ndisang JF, Tang G, Cao K, Wang R. Hydrogen sulfide-induced relaxation of resistance mesenteric artery beds of rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;(287):H2316–H2323. Doi: 10.1152/ajpheart.00331.2004.
 27. Koenitzer JR, Isbell TS, Patel HD, Benavides GA, Dickinson DA, Patel RP, Darley-Usmar VM, Lancaster JR, Doeller JE, Kraus DW. Hydrogen sulfide mediates vasoactivity in an O₂-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;(292):H1953–H1960. Doi: 10.1152/ajpheart.01193.2006.
 28. Yuan S, Shen X, Kevil CG. Beyond a Gasotransmitter: Hydrogen Sulfide and Polysulfide in Cardiovascular Health and Immune Response Antioxid. *Redox Signal*. 2017;(27):634–653. Doi: 10.1089/ars.2017.7096.
 29. Possomato-Vieira JS, Goncalves-Rizzi VH, Graca TU, Nascimento RA, Dias-Junior CA. Sodium hydrosulfide prevents hypertension and increases in vascular endothelial growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in hypertensive pregnant rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2016;(389):1325–1332. Doi: 10.1007/s00210-016-1296-5.
 30. Snijder PM, Frenay AR, de Boer RA, Pasch A, Hillebrands JL, Leuvenink HG, van Goor H. Exogenous administration of thiosulfate, a donor of hydrogen sulfide, attenuates angiotensin II-induced hypertensive heart disease in rats. *Br J Pharmacol*. 2015;(172):1494–1504. Doi: 10.1111/bph.12825.
 31. Olson KR, Dombkowski RA, Russell MJ, Doellman MM, Head SK, Whitfield NL, Madden JA. Hydrogen sulfide as an oxygen sensor/transducer in vertebrate hypoxic vasoconstriction and hypoxic vasodilation. *J Exp Biol*. 2006;(209): 4011–4023. Doi: 10.1242/jeb.02480.
 32. Semenza GL. Hypoxia. Cross talk between oxygen sensing and the cell cycle machinery, *The American Journal of Physiology – Cell Physiology*. 2011;301(3):C550–C552. Doi: 10.1152/ajpcell.00176.2011.
 33. Wu B, Teng H, Yang G, Wu L, Wang R. Hydrogen sulfide inhibits the translational expression of hypoxia-inducible factor-1alpha. *British Journal of Pharmacology*. 2012;167(7):1492–1505. Doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02113.x.
 34. Wu B, Teng H, Zhang L, Li H, Li J, Wang L, Li H. Interaction of Hydrogen Sulfide with Oxygen Sensing under Hypoxia. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;758678. Doi: 10.1155/2015/758678.
 35. Coletta C, Papapetropoulos A, Erdelyi K, Olah G, Modis K, Panopoulos P, Asimakopoulou A, Gero D, Sharina I, Martin E, Szabo C. Hydrogen sulfide and nitric oxide are

- mutually dependent in the regulation of angiogenesis and endothelium-dependent vasorelaxation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;(109):9161–9166. Doi: 10.1073/pnas.1202916109.
36. Wang MJ, Cai WJ, Li N, Ding YJ, Chen Y, Zhu YC. The hydrogen sulfide donor NaHS promotes angiogenesis in a rat model of hind limb ischemia. *Antioxid Redox Signal*. 2010;(12): 1065–1077. Doi: 10.1089/ars.2009.2945.
37. Bolton SG, Cerda MM, Gilbert AK, Pluth MD. Effects of sulfane sulfur content in benzyl polysulfides on thiol-triggered H₂S release and cell proliferation. *Free Radic Biol Med*. 2019;(131):393–398. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.025.
38. Yuan S, Pardue S, Shen X, Alexander JS, Orr AW, Kevil CG. Hydrogen sulfide metabolism regulates endothelial solute barrier function. *Redox Biol*. 2016;(9):157–166. Doi: 10.1016/j.redox.2016.08.004.
39. Yuan S, Yurdagul AJr, Peretik JM, Alfaidi M, Al Yafeai Z, Pardue S, Kevil CG, Orr AW. Cystathionine γ -lyase modulates flow-dependent vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;(38):2126–2136. Doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311402.
40. Bibli SI, Hu J, Sigala F, Wittig I, Heidler J, Zukunft S, Tsilimigras DI, Randriamboavonjy V, Wittig J, Kojonazarov B, Schürmann C, Siragusa M, Siuda D, Luck B, Abdel Malik R, Filis KA, Zografos G, Chen C, Wen Wang D, Pfeilschifter J, Brandes RP, Szabo C, Papapetropoulos A, Fleming I. Cystathionine γ lyase sulfhydrates the RNA binding protein human antigen R to preserve endothelial cell function and delay atherogenesis. *Circulation*. 2019;(139):101–114. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034757.
41. Bearden SE, Beard RS, Jr, Pfau JC. Extracellular transsulfuration generates hydrogen sulfide from homocysteine and protects endothelium from redox stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(5):H1568–H1576. Doi: 10.1152/ajpheart.00555.2010.
42. Zagli G, Patacchini R, Trevisani M, Abbate R, Cinotti S, Gensini GF, Masotti G, Geppetti P. Hydrogen sulfide inhibits human platelet aggregation. *Eur J Pharmacol*. 2007;559(1):65–68. Doi: 10.1016/j.ejphar.2006.12.011.
43. Truss NJ, Warner TD. Gasotransmitters and platelets. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011;(132):196–203. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.07.001.
44. Olas B. Hydrogen sulfide in hemostasis: friend or foe? *Chem Biol Interact*. 2014;25(217):49–56. Doi: 10.1016/j.cbi.2014.04.006.
45. Morel A, Malinowska J, Olas B. Hydrogen sulfide changes adhesive properties of fibrinogen and collagen in vitro. *Platelets*. 2014;25(2):147–149. Doi: 10.3109/09537104.2012.737490.
46. Essex DW. The role of thiols and disulfides in platelet function. *Antioxid Redox Signal*. 2004;6(4):736–746. Doi: 10.1089/1523086041361622.
47. Grambow E, Mueller-Graf F, Delyagina E, Frank M, Kuhla A, Vollmar B. Effect of the hydrogen sulfide donor GYY4137 on platelet activation and microvascular thrombus formation in mice. *Platelets*. 2014;25(3):166–174. Doi: 10.3109/09537104.2013.786823.
48. Grambow E, Leppin C, Leppin K, Kundt G, Klar E, Frank M, Vollmar B. The effects of hydrogen sulfide on platelet-leukocyte aggregation and microvascular thrombolysis. *Platelets*. 2017;28(5):509–517. Doi: 10.1080/09537104.2016.1235693.
49. Leigh J, Saha MN, Mok A, Champai O, Wang R, Lobb I, Sener A. Hydrogen Sulfide Induced Erythropoietin Synthesis is Regulated by HIF Proteins. *J Urol*. 2016;196(1):251–260. Doi: 10.1016/j.juro.2016.01.113.
50. Morrison ML, Blackwood JE, Lockett SL, Iwata A, Winn RK, Roth MB. Surviving blood loss using hydrogen sulfide. *J Trauma*. 2008;(65):183–188. Doi: 10.1097/TA.0b013e3181507579.
51. Mok YP, Shirhan M, Cheong YP, Wang ZJ, Bhatia M, Mochhala S, Moore PK. Role of hydrogen sulfide in haemorrhagic shock in the rat: protective effect of inhibitors of hydrogen sulfide biosynthesis. *Br J Pharmacol*. 2004;(143):881–889. Doi: 10.1038/sj.bjp.0706014.
52. Baskurt OK, Ulker P, Meiselman HJ. Nitric oxide, erythrocytes and exercise. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;49(1–4):175–81. Doi: 10.3233/CH-2011-1467.
53. Grau M, Pauly S, Ali J, Walpurgis K, Thevis M, Bloch W, Suhr F. RBC-NOS-dependent S-nitrosylation of cytoskeletal proteins improves RBC deformability. *PLoS One*. 2013;8(2):e56759. Doi: 10.1371/journal.pone.0056759.
54. Muravyov AV, Tikhomirova IA, Avdonin PV, Bulayeva SV, Malysheva YV, Kislov NV. Cellular models of erythrocytes for studying the effect of gasotransmitters on their microrheology. *Journal of Cellular Biotechnology*. 2019;(5):3–10. Doi: 10.3233/JCB-189009.
55. Муравьев А. В., Авдонин П. В., Тихомирова И. А. и др. Влияние газотрансмиттеров на мембранную эластичность и микрореологию эритроцитов // Биологические мембраны. – 2019. – Т. 36, № 4. – С. 281–289. Doi: 10.1134/S0233475519040091. [Murav'yev AV, Avdonin PV, Tikhomirova IA, Bulayeva SV, Malysheva YV. Vliyaniye gazotransmitterov na membrannuyu elastichnost' i mikroreologiyu eritrotsitov. *Biologicheskiye membrany*. 2019;36(4):281–289. (In Russ.)].
56. Muravyov AV, Antonova N, Tikhomirova IA. Red blood cell micromechanical responses to hydrogen sulfide and nitric oxide donors: Analysis of crosstalk of two gasotransmitters (H₂S and NO). *Series on Biomechanics*. 2019;33(2):34–40.
57. Тихомирова И. А., Кислов Н. В., Малышева Ю. В. и др. Влияние газотрансмиттера сероводорода на микрореологические свойства эритроцитов здоровых лиц и больных сахарным диабетом второго типа // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 1 (81). – С. 21–26. [Murav'yev AV, Tikhomirova IA, Kislov NV, Malysheva YV, Zamyshlyayev AV. Vliyaniye gazotransmittera serovodорода na mikroreologicheskiye svoystva eritrotsitov zdorovykh lits i bol'nykh sakharnym diabetom vtorogo tipa. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020;1(81):21–26. (In Russ.)]. Doi: 10.25555/THR.2020.
58. Vandiver MS, Snyder SH. Hydrogen Sulfide: A gasotransmitter of clinical relevance. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(3):255–263. Doi: 10.1007/s00109-012-0873-4.
59. Kolluru GK, Shen X, Kevil CG. Reactive Sulfur Species: A New Redox Player in Cardiovascular Pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(4):874–884. Doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314084.
60. King AL, Polhemus DJ, Bhushan S, Otsuka H, Kondo K, Nicholson CK, Bradley JM, Islam KN, Calvert JW, Tao YX, Dugas TR, Kelley EE, Elrod JW, Huang PL, Wang R, Lefer DJ. Hydrogen sulfide cytoprotective signaling is endothelial nitric oxide synthase-nitric oxide dependent. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;(111):3182–3187. Doi: 10.1073/pnas.1321871111.
61. Calvert JW, Elston M, Nicholson CK, Gundewar S, Jha S, Elrod JW, Ramachandran A, Lefer DJ. Genetic and pharmacologic hydrogen sulfide therapy attenuates ischemia-induced heart failure in mice. *Circulation*. 2010;(122):11–19. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.920991.
62. Ситдикова Г. Ф., Зефиоров А. Л. Газообразные посредники в нервной системе // Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. – 2006. – Т. 97, № 7. – С. 872–882. [Sitdikova GF, Zefirov AL. Gazoobraznyye posredniki v nervnoy sisteme. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2006;97(7):872–878. (In Russ.)].

63. Huang B, Chen CT, Chen CS, Wang YM, Hsieh HJ, Wang DL. Laminar shear flow increases hydrogen sulfide and activates a nitric oxide producing signaling cascade in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;(464):1254–1259. Doi: 10.1016/j.bbrc.2015.07.115.

64. Bucci M, Papapetropoulos A, Vellecco V, Zhou Z, Pyriochou A, Roussos C, Roviezzo F, Brancaleone V, Cirino G. Hydrogen sulfide is an endogenous inhibitor of phosphodiesterase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(10):1998–2004. Doi: 10.1161/ATVBAHA.110.209783.

65. Whiteman M, Moore PK. Hydrogen sulfide and the vasculature: a novel vasculoprotective entity and regulator of nitric oxide bioavailability? *J Cell Mol Med*. 2009;13(3):488–507. Doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00645.x.

66. Kimura H. Signaling Molecules: Hydrogen Sulfide and Polysulfide. *Antioxidants & Redox signaling*. 2015;22(5). Doi: 10.1089/ars.2014.5869.

67. Yamamoto T, Takano N, Ishiwata K, Suematsu M. Carbon monoxide stimulates global protein methylation via its inhibitory action on cystathionine beta-synthase. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(1):96–100. Doi: 10.3164/jcbrn.11-011FR.

Информация об авторах

Тихомирова Ирина Александровна – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой медицины ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru.

Петроченко Елена Петровна – канд. биол. наук, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия, e-mail: epg.84@mail.ru.

Петроченко Александр Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия, e-mail: asp.80@mail.ru.

Author information

Tikhomirova Irina A. – Sc. D., Professor, Head of Medicine Department, Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru.

Petrochenko Elena P. – Ph. D., assistant professor at the Department of Life Safety of Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia, e-mail: epg.84@mail.ru.

Petrochenko Alexander S. – M. D., Ph. D., assistant professor at the Pharmacology Department of Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: asp.80@mail.ru.