

ОГЛЯД

УДК: 612.816.3:547.416

РОЛЬ ЕНДОГЕННОГО СІРКОВОДНЮ В РЕГУЛЯЦІЇ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ ОРГАНІЗМУ

В.Я. БЕРЕЗОВСЬКИЙ, Л.М. ПЛОТНИКОВА

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

Проанализированы данные современной литературы о роли эндогенного сероводорода в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и апоптоза. Кратко изложены сведения о биосинтезе и механизме действия сероводорода. Приведены данные о кардио-, нефро- и цитопротекторных свойствах этого газотрансмиттера. В экспериментальных условиях H_2S или донор H_2S (наиболее часто $NaHS$) обеспечивают защиту ряда физиологических систем, в том числе – центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной. Сероводород снижает тонус гладких мышц кровеносных сосудов резистивного типа, уменьшает область инфаркта миокарда. При ингибировании синтеза H_2S артериальное давление у крыс повышается. Эффект влияния H_2S на клеточные культуры зависит от его дозы. В микромолярных концентрациях сероводород, как правило, обладает цитопротекторными свойствами, которые могут быть связаны с его способностью нейтрализовать активные формы кислорода и азота. В миллимолярных концентрациях H_2S оказывает цитотоксическое и проапоптотическое действие.

Ключевые слова: сероводород, вазодилатация, апоптоз, цитопротекция.

UDC: 612.816.3:547.416

THE ROLE OF ENDOGENOUS HYDROGEN SULFIDE IN THE PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS REGULATION

V.A. BEREZOVSKIY, L.N. PLOTNIKOVA

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

The role of endogenous hydrogen sulfide in the regulation of vascular tone, cell proliferation and apoptosis was analysed. The data pertains to endogenous formation and the mechanisms of hydrogen sulfide action. Information about the cardio-, nephro- and cytoprotection of gazotransmitter was summarized. In experimental systems, H_2S or H_2S donors (most commonly $NaHS$) provide protection in many physiological systems, including the cardiovascular system, brain, lungs, and gastrointestinal system. Most notably, they attenuate vasoconstriction and reduce damage (e.g., myocardial infarct size) in several animal models of cardiovascular disease (e.g., myocardial ischemia-reperfusion, cardiopulmonary bypass). Conversely, inhibitors of H_2S synthesis raise blood pressure in rats. The effects of H_2S on cells, studied using H_2S donors, are variable. In part, effects are dose dependent. Lower (micromolar) levels are generally cytoprotective, with protection often ascribed to a reduction or neutralization of reactive oxygen and nitrogen species. At millimolar levels, H_2S is often cytotoxic or pro-apoptotic.

Keywords: hydrogen sulfide, vasodilatation, apoptosis, cytoprotection.

Регуляція фізіологічних функцій організму передбачає два основні шляхи реалізації сигнальних впливів – гуморальний і нейрогенний. В останні роки як вітчизняні, так і зарубіжні дослідники приділяють велику увагу третьому шляху – газовим трансмітерам. До них відносять оксид азоту (NO), монооксид вуглецю (CO) і сульфід водню (H_2S) [39]. Серед досліджених газотрансмітерів H_2S найменш вивчений [20]. Варто нагадати, що усі гази, у тому числі і газові трансмітери є низькомолекулярними речовинами, які мають досить важливі для біологічних процесів фізичні характеристики – високу швидкість дифузії, різну розчинність у воді при різних температурах і парціальному тиску (табл. 1).

У порівнянні з іншими газовими трансмітерами H_2S має більш високу розчинність у воді і має високу ліпофільність, тому легко проникає через плазматичну мембрану клітини. Переміщається в цитоплазмі за рахунок дифузії і циклозіса, взаємодіє безпосередньо з внутрішньоклітинними ферментами [5]. Сірководень зв'язується з залізом в гемі цитохром с-оксидази, яка при цьому втрачає активність. В результаті – зупиняється окисне фосфорилування в мітохондріях і порушується клітинне дихання.

Таблиця 1. Розчинність біологічно активних газів у воді (у порядку зниження їх розчинності)

Речовина	Розчинність, мл розчиненої речовини на 100 г H ₂ O		
	0°C	20°C	40°C
H₂S	467	258	166
N ₂ O	130	105	88
CO ₂	171	88	53
NO	7,4	4,7	3,5
O ₂	4,9	3,1	2,3
CO	3,5	2,3	1,8
N ₂	2,4	1,5	1,2

Примітка: стандартно атмосферний тиск дорівнює 760 мм рт. ст., жирним шрифтом виділено газотрансмітери.

Сірководень продукується ендогенно в різних тканинах тварин і людини за допомогою трьох ферментів: цистатіонін-β-синтази та цистатіонін-γ-ліази, що відповідають за метаболізм L-цистеїну, а також 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази [35]. У різних органах і тканинах фізіологічні концентрації сірководню варіюють і становлять від 1 до 100 нмоль/г тканини. У плазмі крові щурів фізіологічна концентрація сірководню становить 46 мкМ, а в тканинах мозку 50-100 мкМ [33]. Цистатіонін-β-синтаза в основному діє в центральній нервовій системі, а цистатіонін-γ-ліаза – у клітинах гладкої мускулатури судинної стінки і в кардіоміоцитах. У печінці і в нирках працюють обидва фермента [8]. Один з основних механізмів дії газотрансмітерів – модифікація білків. NO модифікує сульфгідрильні групи, CO – залишки гістидину, а H₂S відновлює дисульфідні зв'язки [2,10,32].

Роль сірководню в регуляції судинного тону

Як й інші газоподібні сигнальні молекули (NO і CO), сірководень в межах фізіологічних концентрацій релаксує гладенькі м'язи кровоносних судин, шлунково-кишкового тракту, репродуктивної і дихальної систем [23,45,46]. Судинорозширювальну властивість сірководню виявив канадський дослідник Ван Жуй [8]. Він працював з лабораторними щурами, яким вводив у вену розчин гідросульфиду натрію (NaHS) в межах фізіологічних концентрацій. Крім того, він проводив дослідження і на ізольованих артеріях щурів. У результаті введення NaHS судини розширювалися, а артеріальний тиск різко знижувався. Частота серцевих скорочень при цьому не змінювалася. Ван Жуй, блокуючи частину генома вивів лінію генетично-модифікованих мишей, позбавлених гена цистатіонін-γ-ліази. Усі мутантні миші, як гомозиготні, так і гетерозиготні, були цілком життєздатні, плідні і зовні не відрізнялись від тварин вихідного типу. Однак вміст сірководню в крові, серцевому м'язі і стінці аорти у гомозигот становив всього 20% від нормального рівня, а у гетерозигот – 50%. Рівень H₂S у сироватці крові також був нижче норми. Разом із тим відсутність гена цистатіонін-γ-ліази не вплинула на рівень сірководню в тканинах мозку, де його синтез забезпечує цистатіонін-β-синтаза. З віком у мутантних мишей розвивалася гіпертонія. У дванадцятиденних гомозиготних тварин тиск перевищував норму на 18 мм. рт. ст., тобто приблизно на 15%. Ін'єкція NaHS на деякий час знижувала кров'яний тиск, причому у мутантів сильніше, ніж у тварин вихідного типу. Мабуть у мутантних мишей знижується поріг чутливості до впливу сірководню [8,43].

Відомо, що функції газотрансмітерів односпрямовані, але мішені і механізми їх дії відрізняються. NO і CO активно проникають у гладеньку мускулатуру кровоносних судин і активують фермент гуанілілциклазу. Це веде до утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який запускає ланцюг реакцій, що приводить до розширення судин [4]. Сірководень гіперполяризує мембрану, що забезпечується активністю K_{ATФ}-каналів [2,17]. При введенні блокаторів АТФ-чутливих калієвих каналів вазодилатація пригнічувалась [21,46]. Селективний інгібітор K_{ATФ}-каналів – глібенкламід – зменшує холінергічну гіперполяризацію гладеньких м'язових клітин (ГМК) брижових артерій приблизно на 70%, але не впливає на вазодилаторну дію донорів оксиду азоту [2, 32]. У серцево-судинній системі сірководень пригнічує проліферацію ГМК, модулюючи MAP-кіназний сигнальний шлях [31]. Сірководень може викликати і скорочення сегментів аорти щура через зміну внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) або активацію Cl/HCO₃ обмінника й ацидифікацію цитоплазми ГМК [29].

Вазоактивні ефекти H₂S мають істотне значення для підтримки рівня артеріального тиску. Гідросульфід натрію можна розглядати, як дійсне джерело газотрансмітера, а низький рівень

ендогенного H_2S у крові, як патогенетичний фактор розвитку гіпертонічної хвороби, ішемічно-реперфузійних ураженнях життєво важливих органів [1,38].

Встановлено, що гліальні клітини головного мозку також мають здатність синтезувати сірководень. Він бере участь у регуляції кислотно-лужного гомеостазису нервової тканини. На відміну від нейронів, що передають сигнали шляхом генерації потенціалів дії, гліальні клітини «спілкуються» одна з іншою і нейронами шляхом регуляції кальцієвих потоків в мозку [7]. Показано, що H_2S суттєво впливає на концентрацію іонів кальцію, генеруючи т.зв. «кальцієві» хвилі в астроцитах і нейронах [3,24].

Роль сірководню в регуляції апоптозу клітин

Для підтримки тривалої працездатності будь-якого органу абсолютно необхідне його постійне ремоделювання – заміна клітин на нові. Апоптоз варто розглядати як елемент фізіологічної підтримки клітинного гомеостазису. Він усуває старі або функціонально неповноцінні клітини. Порушення реалізації запрограмованої загибелі клітин є одним із патогенетичних факторів розвитку захворювань. До них відносяться серцево-судинні та нейродегенеративні захворювання, гострі та хронічні запальні процеси, цукровий діабет, злоякісні новоутворення та ін. Це обумовлює актуальність досліджень, присвячених встановленню молекулярних механізмів дизрегуляції апоптозу. Встановлено, що H_2S може спричиняти як індукуючий, так і інгібуючий вплив на механізми реалізації апоптозу клітин [15,16].

Дослідження впливу донора сульфідів водню ($NaHS$) на апоптотичну загибель клітин лінії Jurkat (Т-лімфобластна лейкемія) і мононуклеарних лейкоцитів, отриманих від здорових донорів показали, що H_2S посилював апоптотичну загибель клітин після 15 хв інкубації *in vitro* в концентраціях 10 і 100 ммоль (до 9,70% і 13,20% відповідно) у порівнянні з контролем (4,45%) [6,11]. Виявилося, що H_2S може запускати запрограмовану загибель клітин із залученням мітохондріального шляху індукції апоптозу, активацією каспази 3 і родини MAP-кіназ [15,16,34]. Показано, що вплив на клітини Т-лімфобластної лейкемії $NaHS$ протягом 24 год не призводить до змін запрограмованої клітинної смерті. Проапоптотичний ефект сульфідів водню у високих мілімолярних концентраціях супроводжується генерацією активних форм кисню, зниженням вмісту глутатіону та залученням як рецепторного (Fas-опосередкованого), так і мітохондріального шляхів реалізації апоптозу [27]. Показано також, що дія більш низьких (мілі- і мікромолярних) концентрацій газу може призводити до цитопротекторного (антинекротичного і антиапоптотичного) або проапоптотичного ефекту в залежності від типу клітин та умов експерименту [30].

Ендогенний або екзогенний сірководень здатний регулювати проліферацію клітин. Giuliana Gobbi і співавтори показали, що екзогенний сірководень знижує клональний ріст, проліферацію і клітинну адгезію кератиноцитів людини *in vitro*. На молекулярному рівні H_2S знижує Raf / MAPK (mitogen-activated protein kinase) / ERK (extracellular signal-regulated protein kinase) сигнальних шляхів. Зниження адгезії в оброблених гідросульфідом натрію клітин (2 mM $NaHS$, 24-48 год) пов'язані з пригніченням експресії β_4 , α_2 і α_6 інтегринів, які необхідні для сприяння клітинної адгезії, а також антиапоптоза і проліферативної сигналізації нормальних кератиноцитів [25]. H_2S може викликати пошкодження ДНК і тим самим змінювати клітинний цикл у різних клітинах ссавців. Дослідження показують, що H_2S проявляє проапоптотичну дію. Наприклад, Yang G. і співавтори показали, що ендогенний H_2S викликає апоптоз гладких м'язових клітин аорти людини через шлях MAP кінази [42,44]. Останнім часом повідомлялося, що $NaHS$ (10 mM, 3 год) може індукувати апоптоз ацинарних клітин підшлункової залози миші через мітохондріальний шлях [19]. Було показано, що сірководень викликає ушкодження ДНК і змінює експресію генів апоптозу в легеневих фібробластих організму людини [16]. У цьому дослідженні, легеневі фібробласти людини культивували з донором сірководню $NaHS$ (10-75 mM, 12-48 год). $NaHS$ підвищував експресію генів *ku 70* і *ku 80*, але не впливав на експресію генів інших репаративних білків, таких як ядерний антиген проліферуючих клітин (PCNA) або реплікаційний білок А (rNase protection assay). Вплив сірководню на адгезію клітин, життєздатність, проліферацію, активацію та секрецію цитокінів досліджено на різних типах клітин (лімфоцитах, макрофагах, фібробластих, кератиноцитах, гладком'язових клітинах, міобластих, ендотеліальних клітинах, ракових клітинах товстої кишки й епітеліальних клітинах кишечника і т.д.).

Таким чином, газовий трансмітер – сульфід водню – здатний здійснювати модулюючий ефект на проліферацію і на запрограмовану загибель клітин. Кінцевий ефект впливу H_2S на апоптоз визначається типом досліджуваних клітин, а також концентрацією і часом впливу газового трансмітера на клітини [6,12].

Роль H_2S у цитопротекції

Велика кількість досліджень свідчить про кардіопротекторну дію H_2S при інфаркті міокарда і гіпоксії. При інфаркті порушується кровопостачання серця через ураження коронарних артерій, що супроводжується розвитком некрозу в міокарді. Після експериментально викликаного інфаркту міокарда у щурів H_2S знижував розмір області некрозу і зменшував смертність тварин. Автори вважають, що судинорозширювальна дія H_2S посилює коронарний кровоток при ішемічних станах і знижує клітинне пошкодження. Кардіопротекторний ефект H_2S базується на активації АТФ-залежних калієвих каналів [10]. Крім того, є дані про стимуляцію сірководнем ангиогенезу – утворення нових кровоносних судин за рахунок посиленої міграції ендотеліальних клітин [22].

Показано, що позаклітинна сигнальна регуляторна кіназа і фосфатидилінозитол-3-кіназа беруть участь у H_2S -SP-індукованої кардіопротекції при ішемії в кардіоміоцитах щурів. Введення NaHS значно знижувало частоту виникнення інфаркту міокарда, а також підвищувало скоротливу функцію ізольованого серця щура. Життєздатність клітин і відсоток паличковидних кардіоміоцитів залежать від концентрації NaHS і знаходяться в межах від 1 до 100 мкмоль/л [26].

У експериментах на перфузованих за методом Лангендорфа серцях щурів вивчали ефекти донора сірководню гідросульфиду натрію на зміни функціонального стану, резервні можливості серця та його реакцію на ішемію-реперфузію (20хв/40хв). Показано, що внутрішньоочеревинне введення щурам NaHS у дозі 7,4 мг/кг супроводжувалося збільшенням функціональних резервів серця. Кут підйому кривої кінцево-діастолічного тиску у них був меншим, а плато кривої Франка-Старлінга – тривалішим. NaHS збільшував мембранний потенціал мітохондрій серця, але не впливав на експресію гена UCP3. Ступінь відновлення показників кардіодинаміки після 20-хвилинної ішемії на тлі застосування NaHS був істотно вищим, ніж у контрольній серії внаслідок зменшення утворення мітохондріальних пор. Зроблено висновок, що донор сірководню у досліджуваній дозі має кардіопротекторний ефект [9,14].

Відомості про роль різних типів K^+ _{АТФ}-каналів у реалізації кардіопротекторного ефекту сірководню досить суперечливі. Bian і співавт. [18] виявили, що блокування K^+ _{АТФ}-каналів сарколеми знімало ефект введення сірководню, а внутрішньовенне застосування специфічного блокатора мітохондріальних K^+ _{АТФ}-каналів 5-гідроксидеканоату (5-HD) не впливало на розмір інфаркту ішемізованого серця. Sivaraajah і співавт. [36] дійшли висновку, що H_2S не мав захисного впливу на міокард при внутрішньовенному застосуванні 5-HD. Згідно з даними Струтинської та співавт. [13], преінкубація ізольованих мітохондрій серця з 5-HD викликала ослаблення протекторного ефекту донора сірководню відносно кальційіндукованого відкриття мітохондріальних пор. Це може свідчити про участь мітохондріальних K^+ _{АТФ}-каналів у H_2S -залежному інгібуванні пороутворення в серці, що спостерігається при його реперфузії.

Сірководень в мікромольних концентраціях, отриманий *in vitro* з Na_2S або NaHS [40,41], виявляє цитопротекторні властивості, які можуть бути пов'язані з його здатністю нейтралізувати активні форми молекул (наприклад, пероксинітри, гіпохлоритну кислоту і гомоцистеїн). H_2S модулює функціонування внутрішньоклітинних каспаз або кіназ (p-38, c-JUN N-термінальний протеїнкіназа 1/2, ERK1/2, PI3K), активацією ядерного фактору – κB і κB -залежних протеїнів (індуцибельна NO-синтаза, циклооксигеназа-2, міжклітинна адгезивна молекула-1), а також зі зниженням антиапоптозного фактору Bcl-2 [37]. Показано, що пригнічення ендогенного синтезу сірководню збільшує цитотоксичну дію на клітини організму екзогенного H_2S [5]. Встановлено, що для захисту тканин нирки від ушкодження при ішемії-реперфузії необхідний ендогенний H_2S . Введення NaHS зменшує ступінь виникнення дисфункцій і морфологічних змін нирок [37].

Найбільш загальним ефектом дії ендогенного H_2S є вазодилатація. Показано, що в центральній нервовій системі ендогенний сірководень функціонує як нейромодулятор, але може виконувати і протекторну функцію при оксидативному стресі або порушеннях кровопостачання мозку. Відомо, що відновлений глутатіон виконує роль одного з основних антиоксидативних протекторів мозку. Підвищення фізіологічного рівня синтезу сірководню в мозку збільшує вміст глутатіону, що захищає нейрони від апоптозу в умовах оксидативного стресу, що запускається підвищеним рівнем L-глутамату [28].

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Внутрішньоклітинні газові трансмітери необхідні для фізіологічного функціонування практично всіх органів і тканин. Сірководень продукується багатьма клітинами організму. Це свідчить про те, що в процесі еволюції H_2S виявився важливим елементом спочатку гуморальної, а потім і

нейрогенної регуляції життєвих властивостей – проліферації, фізіологічної регенерації й апоптозу. Фізіологічні концентрації ендogenous H₂S забезпечують церебро- і кардіопротекцію, відносно постійний артеріальний тиск, зберігаючи здоров'я людини і тварин у складних динамічних умовах зовнішнього середовища.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баскаков М.Б., Гусакова С.В., Желудева А.С. и др. Влияние сероводорода на сократительную активность гладкомышечных клеток аорты крысы // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – №6. – С. 12-17.
2. Березовський В.Я., Плотнікова Л.М. Сірководень та його роль у регуляції судинного тонуусу // Медична гідрологія та реабілітація. – 2012. – Т.10, №1. – С. 4-10.
3. Варакин А.А., Пушина Е.В. Сероводород как регулятор системных функций у позвоночных // Нейрофизиология. – 2011. – Т.43, № 1. – С. 73-84.
4. Коржов В.И., Видмаченко А.В., Коржов М.В. Монооксид углерода // Журн. АМН Украины. – 2010. – Т.16, №1. – С. 23-37.
5. Мясоедова О.А., Коржов В.И. Роль сероводорода в реализации физиологических функций организма // Журн. НАМН Украины. – 2011. – Т.17, №3. – С. 191-199.
6. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Старикова Е.Г. и др. Регуляция апоптоза клеток с использованием газовых транмиттеров (оксида азота, монооксид углерода и сульфид водорода) // Вестник науки Сибири. – 2011. – Т.1, №1. – С. 635-640.
7. Обухов Д.К., Пушина Е.В., Варакин А.А. Газообразные медиаторы в ЦНС позвоночных животных // Материалы конференций «Успехи современного естествознания». – 2011. – №12. – С. 49-51.
8. Резник Н. Л. Третий газ: сульфид водорода как нейротрансмиттер // Химия и жизнь. – 2009. – Т.10. – С. 24-29.
9. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. Фактор, який вивільнюється під час реперфузії ішемізованого серця, може бути маркером відкриття мітохондріальної пори // Фізіол. журн. – 2003. – Т.49, №4. – С. 6-12.
10. Ситдикова Г.Ф., Зефіров А.Л. Сероводород: от канализации Парижа к сигнальной молекуле // Природа. – 2010. – №9. – С. 29-37.
11. Старикова Е.Г., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., и др. Роль внутриклеточных газовых транмиттеров сульфида водорода и оксида азота в регуляции апоптоза нормальных и бласттрансформированных клеток // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 6. – С. 40-45.
12. Степовая Е.А., Жаворонков Т.В., Стариков Ю.В. и др. Регуляторная роль оксида азота в апоптозе нейтрофилов // Биол. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – Т.146, № 12. – С. 646-650.
13. Струтинська Н.А., Семеніхіна О.М., Чорна С.В. та ін. Сірководень пригнічує кальційіндуковане відкриття мітохондріальної пори у серці дорослих і старих щурів // Фізіол. журн. – 2011. – Т.57, №6. – С. 3-13.
14. Шиманська Т.В., Гошовська Ю.В., Семеніхіна О.М. та ін. Вплив сірководню на реакції ізольованого серця щурів при навантаженні об'ємом і ішемії-реперфузії // Фізіол. журн. – 2012. – Т.58, №6. – С. 57-66.
15. Adhikari S., Bhatia M. H₂S induced pancreatic acinar cell apoptosis is mediated via Jnk and p38 MAP // J. Cell. Biol. Med. – 2007. – V. 12. – № 4. – P. 1374-1383.
16. Baskar R., Li L., Moore P. Hydrogen sulfide induces DNA damage and change in apoptotic gene expression in human lung fibroblast cells // The FASEB Journal. – 2007. – V. 21. – P. 247-255.
17. Bhatia M. Hydrogen sulfide as a vasodilator // IUBMB Life. – 2005. – V. 57, № 9. – P. 603-606.
18. Bian J.S., Yong Q.C., Pan T.T. et al. Role of hydrogen sulfide in the cardioprotection caused by ischemic preconditioning in the rat heart and cardiac myocytes // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2006. – V. 316. – P. 670-678.
19. Cao Y., Adhikari S., Ang A. et al. Mechanism of induction of pancreatic acinar cell apoptosis by hydrogen sulfide // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2006. – V. 291, №3. – P. 503-C510.
20. Carsten A. W. Hydrogen sulfide: a new gaseous signal molecule and blood pressure regulator // J. Nephrol. – 2009. – V. 22. – P. 173-176.
21. Cheng Y., Ndisang J. F., Tang G. et al. Hydrogen sulfide induced relaxation of resistance mesenteric artery beds of rats // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – V. 287. – P. 2316-2323.
22. Elsey D.J., Fowkes R.C., Baxter G.F. Regulation of cardiovascular cell function by hydrogen sulfide (H₂S) // Cell Biochemistry and Function. Cell Biochem Funct. – 2010. – V.28. – P. 95-106.
23. Fiorucci S., Distrutti E., Cirino G., Wallace J. L. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver // J. Gastroenterol. – 2006. – V. 131. – P. 259-271.
24. Garcia-Bereguian M.A. et al. Hydrogen sulfide raises cytosolic calcium in neurons through activation of L-type Ca⁺² channels // Antioxid. Redox Signal. – 2008. – V. 10. – P. 31-42.
25. Gobbi G., Ricci F., Malinverno Ch. et al. Hydrogen sulfide impairs keratinocyte cell growth and adhesion inhibiting mitogen-activated protein kinase signaling // Laboratory Investigation. – 2009. – V. 89. – P. 994-1006.
26. Hu Y., Chen X., Pan T. T. et al. Cardioprotection induced by hydrogen sulfide preconditioning involves activation of ERK and PI3K/Akt pathways // Pflugers. Arch. – 2008. – V. 455, № 4. – P. 607-616.
27. Kajimura M., Fukuda R., Bateman R.M. et al. Interactions of Multiple Gas-Transducing Systems: Hallmarks and Uncertainties of CO, NO and H₂S Gas Biology // Antioxidants & Redox signaling. – 2010. – V. 13. – P. 57-193.
28. Kimura Y., Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress // FASEB J. – 2004. – V. 18. – P. 1165-1167.
29. Kubo S., Doc I., Kurokawa Y. et al. Direct inhibition of endothelial nitric oxide synthase by hydrogen sulfide: contribution to dual modulation of vascular tension // Toxicology. – 2007. – № 232. – P. 132-146.
30. Leffler C., Parfenova H., Jagger J. et al. Carbon monoxide and hydrogen sulfide: gaseous messengers in cerebrovascular circulation // J. Appl. Physiol. – 2006. – V. 100. – P. 1065-1076.
31. Lim J.J., Liu Y.-H., Win Khin E.S., Bian J.-S. Vasoconstrictive effect of hydrogen sulfide involves downregulation of cAMP in vascular smooth muscle cells // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2008. – № 295. – P. 1261-1270.
32. Mustafa A. K., Gadalla M. M., Sen N. H₂S signals through protein S-sulfhydration // Sci. Signal. – 2009. – V. 2. ra72.
33. Reiffenstein R. J., Hulbert W. C. Toxicology of hydrogen sulfide // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1992. – V. 32. – P. 109-134.
34. Rinaldi L., Gobbi G., Pambianco M. Hydrogen sulfide prevents apoptosis of human PMN via inhibition of p38 and caspase 3 // Laboratory Investigation. – 2006. – V. 86. – P. 391-397.
35. Shibuya N., Tanaka M., Yoshida M. et al. 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain // Antioxid. Redox. Signal. – 2009. – V. 11. – P. 703-714.
36. Sivarajah A., Collino M., Yasin M. et al. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of hydrogen sulfide in a rat model of regional myocardial i/r // Shock. – 2009. – V. 31. – P. 267-274.
37. Tripatara P., Patel N. S., Collino M. et al. Generation of endogenous hydrogen sulfide by cystathionine gamma-lyase limits renal ischemia/reperfusion injury and dysfunction // Lab. Invest. – 2008. – V. 88, № 10. – P. 1038-1048.
38. Wang R. The gasotransmitter role of hydrogen sulfide // Antioxid Redox Signal. – 2003. – V. 5. – P. 493-501.
39. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? // FASEB J. – 2002. – V. 16. – P. 1792-1798.
40. Whiteman M., Armstrong J. S., Chu S. H. et al. The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite 'scavenger'? // J. Neurochem. – 2004. – V. 90, № 3. – P. 765-768.

41. Yan S. K., Chang T., Wang H. et al. Effects of hydrogen sulfide on homocysteine-induced oxidative stress in vascular smooth muscle cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2006. – V. 361. – P. 485-491.
42. Yang G., Sun X., and Wang R. Hydrogen sulfide induced apoptosis of human aorta smooth muscle cells via the activation of mitogen activated protein kinases and caspase-3 // FASEB J. – 2004. – V. 18. – P. 1782-1784.
43. Yang G., Wu L., Jiang B. et al. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine γ -lyase // Science. – 2008. – V. 322. – P. 587-590.
44. Yang G., Wu L. and Wang, R. Pro-apoptotic effect of endogenous H₂S on human aorta smooth muscle cells // FASEB J. – 2006. – V. 20. – P. 253-255.
45. Zhao W., Wang R. H₂S-induced vasorelaxation and underlying cellular and molecular mechanisms // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2002. – V. 283. – P. 474-480.
46. Zhao W., Zhang J., Lu Y., Wang R. The vasorelaxant effect of H₂S as novel endogenous gaseous K_{ATP} channel opener // EMBO J. – 2001. – V. 20. – P. 6008-6016.

ВІДПОВІДНІСТЬ ЕТИЧНИМ СТАНДАРТАМ

Експерименти на тваринах проведені відповідно до положень Гельсінкської Декларації 1975 року, переглянутої та доповненої в 2002 році, директив Національних Комітетів з етики наукових досліджень.

Проведення експериментів схвалено Комітетом з етики. Дотримано сучасні правила утримання і використання лабораторних тварин, що відповідають принципам Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, котрі використовуються для наукових експериментів і потреб (Страсбург, 1985).

У всіх авторів відсутній будь-який конфлікт інтересів.

Дата поступлення: 20.09.2012 р.