

УДК 546.221.1:612.822:616

ЗНАЧЕНИЕ СЕРОВОДОРОДА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ОРГАНОВ

А.А. Варакин, Е.В. Пуцина

Институт биологии моря им. А.В.Жирмунского ДВО РАН (690041 г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17)

Ключевые слова: газотрансммиттеры, сероводород, висцеральные системы.

В обзоре рассматриваются новые данные литературы и результаты собственных исследований по физиологии и патологии газотрансммиттера сероводорода. Сероводород синтезируется из цистеина с помощью пиридоксаль-5'-фосфат-зависимых ферментов цистатионин-β-синтазы или цистатионин-γ-лиазы. Он стимулирует АТФ-зависимые калиевые каналы в гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, кардиомиоцитах и β-клетках поджелудочной железы, участвуя в регуляции сосудистого тонуса, сокращении кардиомиоцитов, нейротрансмиссии и секреции инсулина. Рассматривается влияние сероводород-продуцирующих систем в патогенезе артериальной и легочной гипертензии, болезни Альцгеймера, циррозе печени.

В настоящее время появляется все больше доказательств использования позвоночными разнообразных путей передачи сигналов в процессе регуляции гомеостаза. Существенную роль здесь играют молекулы оксида азота (NO), монооксида углерода (CO) и сероводорода (H₂S). Эти соединения, известные как газотрансммиттеры, в то же время являются токсическими газами. Существует ряд критериев, которым должны соответствовать газотрансммиттеры: их молекулы должны существовать в виде газа и свободно проникать сквозь биологические мембраны, вырабатываться эндогенно (их синтез должен регулироваться ферментами), осуществлять определенные функции в физиологических концентрациях, иметь специфические клеточные и молекулярные мишени [76].

По сравнению с традиционными исследованиями процессов сигнализации при нейро- и эндокринных взаимодействиях, изучение межклеточных коммуникаций посредством газообразных посредников началось сравнительно недавно. Оксид азота стал первым газотрансммиттером, идентифицированным в пионерских исследованиях на изолированных кровеносных сосудах [27]. Сероводород изначально был описан как фактор, участвующий в нейрональной активности, позднее были установлены его вазорелаксирующие свойства [1, 35]. Несмотря на несколько запоздалое начало изучения физиологии газотрансммиттеров, они зарекомендовали себя в качестве биологически значимых и клинически важных посредников [60].

Субстратом синтеза эндогенного сероводорода является серосодержащая аминокислота L-цистеин, извлекаемая из пищи или синтезируемая из L-метионина путем так называемой транссульфурации с образованием гомоцистеина в качестве промежуточного продукта. Существуют два главных пути катаболизма цистеина. Одним из них является окисление SH-

группы диоксигеназой цистеина в цистеин-сульфинат, который может декарбоксилироваться в гипотаурин или превращаться в пируват и сульфит. Последний затем окисляется сульфитооксидазой до сульфата. Второй путь связан с удалением атома серы из цистеина без его окисления с последующим включением в синтез сероводорода [71]. Эти процессы катализируются цистатионин-β-синтазой (Cystathionine Beta Synthase – CBS, НФ 4.2.1.22) и цистатионин-γ-лиазой (Cystathionine Gamma Lyase – CSE, НФ 4.4.1.1). Оба фермента являются пиридоксаль-5'-фосфат (витамин В₆)-зависимыми, но различаются по механизму синтеза сероводорода. CSE катализирует превращение цистеина в тиоцистеин, пируват и аммоний; тиоцистеин затем неферментным путем разлагается на цистеин и сероводород [11]. Основным механизмом образования этого газа при участии CBS связан с конденсацией гомоцистеина с цистеином, что приводит к образованию цистатионина, при этой реакции и высвобождается сероводород. CBS и CSE широко распространены в тканях, однако CBS является главным «производителем» сероводорода в центральной нервной системе, а CSE – основным H₂S-продуцирующим ферментом в сердечно-сосудистой системе. В некоторых тканях, таких как печень и почки, в синтезе этого газотрансммиттера принимают участие оба фермента.

В мозге электрическая стимуляция и глутамат быстро повышают активность CBS [20]. S-аденозилметионин, промежуточный продукт метаболизма метионина и основной донор метильных групп, является аллостерическим активатором этого фермента. По-видимому, в регуляции образования сероводорода в мозге принимают участие половые стероидные гормоны, поскольку активность CBS и уровень сероводорода у самцов крыс выше, чем у самок, и кастрация мышей приводит к снижению интенсивности его образования [21].

Катаболизм сероводорода исследован мало, и большая часть данных получена с использованием экзогенного газа. Сероводород быстро окисляется в митохондриях в тиосульфат, который далее превращается в сульфит и сульфат. Окисление в тиосульфат, очевидно, связано с транспортом электронов при митохондриальном дыхании [68]. Превращение тиосульфата в сульфит катализируется роданезой (НФ 2.8.1.1), которая переносит серу с тиосульфата на цианид или другие акцепторы [62]. Образующийся при этой реакции сульфит быстро окисляется в сульфат сульфитооксидазой. Таким образом, в организме сульфат является основным конечным продуктом метаболизма сероводорода. Тиосульфат в моче считается специфическим маркером этого газа,

поскольку известно, что большая часть сульфата в моче образуется при окислении цистеина цистеиндиоксигеназой [39]. Другой путь метаболизма H_2S заключается в его метилировании тиол-S-метилтрансферазой в метилмеркаптан и диметилсульфид [28]. Эта реакция протекает, главным образом, в цитозоле. Кроме этого, сероводород может связываться с метгемоглобином, формируя сульфгемоглобин.

Сероводород в сердечно-сосудистой системе

Основным H_2S -продуцирующим ферментом в сердечно-сосудистой системе является CSE. Иммуногистохимические исследования и обратная полимеразная цепная реакция показали, что CSE экспрессируется в гладкомышечных клетках сосудов и не обнаружена в эндотелиальных клетках [89].

Глибенкломид, блокатор АТФ-зависимых калиевых (K_{ATP}) каналов, ослабляет гипотензивное действие сероводорода *in vivo* и сосудорасширяющее действие *in vitro* [89]. Электрофизиологические исследования с применением метода patch-clamp показали, что сероводород увеличивает АТФ-зависимый ток в этих каналах и индуцирует гиперполяризацию в изолированных гладкомышечных клетках сосудов [12, 25]. Ингибиторы CSE снижают проводимость K_{ATP} каналов, подтверждая участие эндогенного сероводорода в поддержании их функционирования на базисном уровне. Таким образом, сероводород релаксирует сосуды путем открытия K_{ATP} каналов в их гладкомышечных клетках.

В отличие от прямого действия на гладкомышечные клетки, H_2S -индуцированная вазорелаксация, зависящая от эндотелия, не связана с K_{ATP} каналами [12]. Оксид азота также активизирует эти каналы, но этот эффект опосредован циклическим гуанозинмонофосфатом [58]. Таким образом, сероводород, очевидно, обладает уникальным механизмом действия на сосуды, не свойственным другим газотрансмиттерам. Образование эндогенного сероводорода из цистеина повышается под влиянием тестостерона. *In vitro* тестостерон вызывает зависимую от концентрации вазодилатацию аорты у крыс. Предполагается, что его действие связано с модуляцией ферментативной активности CSE [10]. Интересно, что сероводород синтезируется в гладкомышечных клетках сосудов и обладает вазорелаксирующими свойствами у всех исследованных к настоящему времени позвоночных – рыб, амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих и, очевидно, является физиологически более древним, чем оксид азота (вазорелаксирующие свойства последнего возникают в эволюции у амфибий) [17, 18]. Предполагается, что низкие дозы сероводорода могут индуцировать вазоконстрикцию, что связано с изменением уровня эндотелиального оксида азота. При смешивании доноров гидросульфида натрия ($NaHS$) и оксида азота показано угнетение сосудорасширяющих эффектов последнего *in vitro* и гипотензивных – *in vivo*. Низкие концентрации доноров $NaHS/H_2S$ модулируют NO-зависимые эффекты ацетилхолина и гистамина,

не оказывая влияния на сосудорасширяющее действие изопреналина [3]. Таким образом, сероводород оказывает противоположное оксиду азота влияние на сердечно-сосудистую систему. Предполагается, что он может регулировать гемодинамику, воздействуя на барорецепторные рефлексы. Матричная РНК CBS экспрессируется в миокарде, и, таким образом, оксид азота может эндогенно продуцироваться в сердце. Гидросульфид натрия уменьшает сократительную способность сердечной мышцы и замедляет частоту сердечных сокращений *in vitro* и *in vivo*. Этот эффект снижается, но полностью не устраняется ингибитором K_{ATP} каналов – глибенкламидом [32]. При моделировании инфаркта миокарда у крыс CBS-иммунореактивный белок выявляется в области ишемии. При гипоксии количество погибающих миоцитов в желудочках сердца возрастает. Предварительная обработка раствором гидросульфида натрия повышает жизнеспособность этих клеток, а пропаргилглицин оказывает противоположный эффект. По мнению Y.Z. Zhu et al. [91], у крыс с модельным инфарктом миокарда эндогенный сероводород демонстрирует кардиопротективный эффект.

Сероводород в нервной системе

Известно, что гомогенаты мозга *in vitro* способны продуцировать сероводород [1]. В гиппокампе и мозжечке крыс был обнаружен высокий уровень экспрессии CBS (рис.). Показано, что эндогенный сероводород повышает чувствительность N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов) к глутамату [43]. Такая стимуляция рецепторов вызывает долговременную потенциацию в гиппокампе. Механизмы, посредством которых сероводород стимулирует NMDA-рецепторы, неизвестны. Предполагается, что он модулирует редокс-потенциал тиоловых групп на внеклеточных доменах рецепторов и активизирует их за счет своих восстанавливающих свойств.

Внутриклеточно сероводород формирует ответ, опосредованный NMDA-рецепторами путем продукции циклического аденозинмонофосфата [56]. Экзогенный сероводород повышает продукцию этого соединения в первичной культуре нейронов мозга, в мозжечке и глиальных клетках [43]. При развитии феномена долговременной потенциации циклический аденозинмонофосфат активизирует аденозинмонофосфатзависимую протеинкиназу [2].

Показано, что сероводород регулирует γ -аминомасляные В-рецепторы, расположенные на пре- и постсинаптических позициях [34]. Стимуляция постсинаптических рецепторов генерирует долговременное угнетение постсинаптических потенциалов. Это приводит к повышению уровня ионов калия и необходимо для тонкой настройки тормозной нейронной передачи. В нейронах дорсального ядра шва, зоны CA1 гиппокампа и гипоталамусе сероводород участвует в гиперполяризации, увеличивая приток ионов калия через K_{ATP} каналы, участвуя в регуляции кровяного давления [13].

В пресинаптической области γ -аминомасляные В-рецепторы регулируют выделение γ -аминомасляной кислоты и L-глутамата путем блокирования потенциалзависимых кальциевых каналов. Таким образом, оксид азота, активируя γ -аминомасляные В-рецепторы, участвует в поддержании равновесия между процессами возбуждения и торможения в мозге. Ряд авторов считает, что оксид азота является основным модулятором кальциевого гомеостаза в нейронах, активируя поступление кальция в цитозоль через кальциевые каналы L-типа [29].

Кроме нейромодуляторной, сероводород играет роль защитника нейронов от окислительного стресса. Известно, что восстановленный глутатион выполняет функцию антиоксидантного протектора мозга. Он защищает мозг путем захвата свободных радикалов и других реактивных групп, удаляя перекись водорода и липидные пероксиды, предотвращая тем самым окисление других биомолекул [80]. *In vitro* сероводород проявляет сходные с глутатионом нейропротективные свойства. Гидросульфид натрия увеличивает количество глутатиона, повышая активность γ -глутамилцистеинсинтазы и скорость транспорта цистеина. Показано, что увеличение содержания глутатиона защищает нейроны от формы программируемой клеточной смерти, вызываемой окислительным стрессом, запускаемым высокой концентрацией L-глутамата.

Сероводород играет важную нейромодуляторную роль в глиальных клетках. Астроциты необходимы для поддержания физиологических свойств нейронов благодаря способности регулировать кислотно-щелочной гомеостаз и поглощать различные нейротрансмиттеры, включая L-глутамат [46]. В отличие от нейронов, передающих сигнал путем генерации потенциала действия, астроциты и другие глиальные клетки общаются друг с другом посредством кальциевой сигнализации. Последняя лежит в основе модуляции нейрональной и сосудистой функций [9, 46]. Экзогенный сероводород вызывает кальциевые волны в первичной культуре астроцитов и на переживающих срезах гиппокампа.

В отличие от астроцитов микроглиальные клетки могут быть активированы внешними факторами [22]. Предполагается, что микроглия участвует в развитии болезни Альцгеймера и Паркинсона [42, 77]. Экзогенный сероводород обратимо увеличивает содержание внутриклеточного кальция в микроглиальных клетках путем выделения его из внутриклеточных депо и поступлением в клетку через плазматическую мембрану [47]. Поскольку сероводород, как и другие газотрансмиттеры, способен к быстрой диффузии, предполагается, что он может играть роль в активации соседних микроглиальных клеток, повышая в них внутриклеточный уровень кальция.

Известно, что при многих нейропатологических состояниях формируются воспалительные ответы, опосредуемые активацией иммунных, нервных и глиальных клеток. Активированные глиальные клетки выделяют

различные про- и противовоспалительные хемокины, осуществляющие процессы инициации и инфильтрации и координации активности иммунных клеток в мозге [57]. Активированные микроглиоциты продуцируют и выделяют провоспалительные факторы, такие как оксид азота, фактор некроза опухоли и интерлейкин-1 β , которые впоследствии усиливают повреждение тканей и вызывают гибель клетки [77].

Доказано и участие сероводорода в постнатальном морфогенезе центральной нервной системы. В перивентрикулярной области продолговатого мозга, вентральной и латеральной зонах мозжечка карпа (*Cyprinus carpio*) были выявлены высоко-CBS-иммуногенные клетки, лишенные отростков (глия). Эти клетки у карпа расположены в перивентрикулярной зоне, соответствующей области первичной пролиферации. Размеры клеток, их местоположение в мозге и взаимоотношение с H_2S -продуцирующими нейронами указывают на наличие H_2S -продуцирующей глии в перивентрикулярной зоне мозга [63]. Поскольку в настоящее время известно, что некоторые нейротрансмиттеры, локализуясь в клетках-предшественниках перивентрикулярной области мозга, могут выступать в качестве регуляторов неэмбрионального нейрогенеза (adult neurogenesis), то уместно предположение о том, что сероводород подобно оксиду азота может также выступать в качестве регулятора постнатального нейрогенеза [62, 63]. Недавние исследования показали, что нейроны, вскоре после образования из клеток-предшественниц и задолго до формирования межнейрональных связей и синаптогенеза, начинают секретировать характерные сигнальные молекулы [75]. В качестве таких сигнальных молекул могут выступать нейропептиды, ферменты синтеза классических нейромедиаторов, оксид азота, мембранные и везикулярные транспортеры. Большая часть сигнальных молекул участвует в аутокринной и паракринной регуляции дифференцировки нейронов-мишеней, выступая в качестве морфогенетических или транскрипционных факторов [75]. Доказано, что оксид азота в качестве сигнальной молекулы участвует в регуляции направленного роста аксонов и дендритов, а также миграции дифференцирующихся нейронов [8]. У млекопитающих действие сигнальных молекул ограничивается определенными периодами онтогенеза, во время которых оказывается долгосрочное морфогенетическое влияние на дифференцировку нейронов-мишеней и экспрессию специфического фенотипа [74]. У рыб и во взрослом состоянии идут процессы постнатального нейро- и глиогенеза в перивентрикулярной области мозга [65]. Ранее проведенные исследования показали наличие NADPH- и нитроксидсинтазопозитивных клеток в перивентрикулярных областях симы (*Oncorhynchus masou*). У карпообразных в перивентрикулярной области не было выявлено активности NADPH-диафоразы и нитроксидсинтазы, по-видимому у данного вида рыб в качестве сигнальной молекулы здесь может выступать сероводород [64] (рис. на цветной вкладке, с. 36).

Сероводород и размножение

Иммуногистохимическими методами было показано различное распределение CBS и CSE в семеннике крысы. CBS выявляется преимущественно в клетках Лейдига, а также в клетках Сертоли и половых клетках разных стадий развития, в то время как CSE – в клетках Сертоли и сперматогониях [33]. В яичнике мыши CBS экспрессируется в фолликулярных клетках на всех стадиях развития фолликула. В поздних антральных фолликулах CBS-иммунореактивный белок выявляется в гранулезных клетках, примыкающих к антруму, и в кулумусных клетках, расположенных вокруг ооцита, в котором экспрессия CBS отсутствует [52].

Предполагается, что высокий уровень экспрессии CBS в клетках кулумуса повышает синтез глутатиона, защищающего их от действия свободных радикалов. Снижение экспрессии CBS при культивировании закончивших рост ооцитов *in vitro* вызывает задержку их созревания [51]. При оплодотворении глутатион принимает участие в деконденсации ядерного материала сперматозоида, что является необходимым условием формирования мужского пронуклеуса [53].

Как и оксид азота, сероводород участвует в регуляции эрекции. Интракавернозное введение гидросульфида натрия приводит к значительному увеличению размеров полового члена и повышению давления внутри кавернозных тел у крыс, а пропаргилглицин значительно уменьшает этот эффект [70]. Показано, что гладкие мышцы *corpus cavernosum* способны эндогенно синтезировать сероводород, который обладает проэректильным фармакологическим эффектом. Ингибиторы CBS значительно повышают вызванное норадреналином сокращение гладких мышц *corpus cavernosum* и не оказывают заметного действия на NO-ергическую релаксацию мышц в мышечных препаратах *corpus cavernosum*, сокращение которых было предварительно вызвано норадреналином. Предполагается, что действие сероводорода на эректильную функцию у млекопитающих протекает с участием циклического аденозинмонофосфата [69]. Исследование матки беременных крыс показало, что донор сероводорода – гидросульфид натрия, снижает спонтанное сокращение миометрия.

Сероводород в пищеварительной системе

CBS и CSE экспрессируются в слизистой оболочке желудка, где эндогенный сероводород, очевидно, выполняет роль протективного фактора при повреждениях. Ацетилсалициловая кислота и нестероидные противовоспалительные препараты снижают экспрессию гена CSE и продукцию сероводорода в слизистой оболочке желудка. Вызываемое у крыс ацетилсалициловой кислотой и нестероидными противовоспалительными препаратами замедление кровотока устраняется введением гидросульфида натрия [24]. Последний снижает адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия сосудов и инфильтрацию слизистой оболочки лейкоцитами, нормализует повышенную экспрессию фактора некроза

опухоли- α и повышает синтез простагландина E2 [24]. Показано, что H₂S снижает спонтанное или индуцированное ацетилхолином сокращение подвздошной кишки у различных видов животных, а его влияние устраняется глибенкламидом – блокатором K_{ATP} каналов [15, 35, 72].

CBS и CSE были выявлены иммуногистохимическим методом в подслизистом и межмышечном нервных сплетениях толстой кишки у морской свинки и человека. Аппликация гидросульфида натрия или L-цистеина стимулирует секрецию хлоридов тканями слизистой оболочки прямой кишки морской свинки и человека. Это влияние блокируется тетродоксином, десенсибилизацией афферентных нервов капсаицином и капсазерином – блокатором болевых TRPV1-рецепторов. Таким образом, сероводород генерируется в энтеральной нервной системе и действует на содержащие болевые рецепторы сенсорные нервные окончания, что приводит к стимуляции секреторной и моторной функции кишечника [67].

При экспериментальной колоректальной дистензии гидросульфид натрия дозозависимо снижает болевую чувствительность. Это действие, очевидно, не связано только с релаксацией ободочной и прямой кишки, а антиноцицептивный эффект порождается влиянием сероводорода на нейротрансмиссию. Показано, что экспериментальные колиты сопровождаются повышенной экспрессией CBS и CSE в слизистой оболочке толстой кишки и увеличением экспрессии CSE в спинном мозге, а гидросульфид натрия заметно снижает гиперальгезию у животных с колитами [15].

Сероводород уменьшает вазоконстрикцию, индуцированную норадреналином, в печени как у здоровых крыс, так и у животных с экспериментальным циррозом [23]. Было показано, что CSE экспрессируется в гепатоцитах и звездчатых клетках печени. Сероводород влияет на изолированные звездчатые клетки, вызывая релаксацию стенки микрососудов печени. Экспериментальный цирроз, индуцированный перевязкой желчного протока или действием черыреххлористого углерода, связан с понижением экспрессии CSE, уменьшением продукции сероводорода гомогенатами печени и его концентрации в плазме крови [23]. Релаксирующее действие экзогенного L-цистеина на звездчатые клетки и микрососуды печени ослаблены у животных с циррозом по сравнению с контрольными [30]. У животных и людей с циррозом отмечена повышенная резистентность сосудов печени к действию сероводорода. Имеющиеся сведения позволяют предполагать, что дефицит этого газотрансмиттера может быть одним из факторов развития портальной гипертензии [16]. Гидросульфид натрия снижает выделение желчи и экскрецию бикарбонатов, а блокирование эндогенного газотрансмиттера пропаргилглицином приводит к противоположному эффекту [26].

Известно, что слизистая оболочка толстой кишки постоянно подвергается действию сероводорода, генерируемого из сульфатов пищи бактериями-

комменсалами. Предполагается, что газ бактериального происхождения может вызывать различные заболевания толстой кишки, включая язвенный колит и рак [37, 61]. Известно, что сероводород стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток кишечника крысы в культуре [14]. Слизистая оболочка толстой кишки способна метаболизировать это соединение вследствие высокой экспрессии роданезы в колоноцитах и адаптироваться к его избытку [48]. Экспрессия роданезы в кишке стимулируется сероводородом, а ее уровень у пациентов с язвенным колитом или колоректальным раком ниже, чем у здоровых [5].

Сероводород угнетает секрецию инсулина. Считается, что в регуляции секреции этого гормона главную роль играют K_{ATP} каналы панкреатических β -клеток [4]. Увеличение содержания глюкозы приводит к накоплению в этих клетках аденозинтрифосфата, блокаде K_{ATP} каналов, деполяризации плазматических мембран, поступлению кальция и секреции инсулина. Введение в клетки инсулиномы INS-1E крысы аденовируса, содержащего ген CSE и экзогенный сероводород, угнетает процесс выделения инсулина, индуцированный глюкозой. Напротив, снижение уровня эндогенного сероводорода пропаргилглицином оказывает противоположный эффект [84].

Известно, что концентрация цистеина в плазме крови и экспрессия CBS и CSE в различных тканях у больных сахарным диабетом повышена [38]. Хотя содержание сероводорода в плазме не изменяется у крыс с диабетом, в гомогенатах поджелудочной железы и печени отмечается его повышенный синтез. Экспрессия CBS в поджелудочной железе выше у животных с диабетом [86].

Сероводород в патогенезе различных заболеваний

Значение сероводорода в патологии нервной системы. Выделение тиосульфата с мочой повышено у пациентов с синдромом Дауна. Поскольку тиосульфат является конечным продуктом метаболизма сероводорода, предполагается, что при этой болезни продукция сероводорода повышена [40]. Весьма вероятно, что его избыток оказывает токсическое действие на нейроны, либо угнетая синтез цитохромоксидазы, либо стимулируя NMDA-рецепторы и, таким образом, приводя к задержке умственного развития у пациентов с трисомией по 21-й хромосоме [41].

Экзогенный цистеин и гидросульфид натрия повышают, а ингибиторы CSE и CBS снижают объем инфаркта мозга, вызванного односторонней закупоркой средней мозговой артерии, увеличивая концентрацию сероводорода в коре мозга. Следовательно, высокая концентрация цистеина, связанная с повышенным содержанием сероводорода, отрицательно влияет на состояние пациентов с ишемическим повреждением [78].

Однако сероводород по отношению к нейронам может проявлять и защитные свойства. В частности, он защищает нервные клетки от токсического

действия глутамата. Повышенная продукция глутамата наблюдается при ишемии мозга, приступах или травмах. Нейротоксический эффект этого медиатора обычно проявляется при длительной стимуляции его рецепторов. Однако глутамат может вызывать и окситоз нейронов независимо от их рецепторной активности. Этот механизм повреждения связан с угнетением транспорта цистина в нейроны. Внеклеточный глутамат блокирует этот обмен, приводя к дефициту внутриклеточного цистеина и к снижению синтеза глутатиона, что делает клетку более чувствительной к окислительному стрессу. Гидросульфид натрия увеличивает внутриклеточную концентрацию восстановленного глутатиона и повышает концентрацию цистеина и γ -глутамилцистеина (предшественника глутатиона) в нейронах коры мозга крысы *in vitro* [44]. Механизм, посредством которого сероводород стимулирует эту транспортную систему, неизвестен. Показано, что его протективный эффект устраняется блокаторами АТФ-зависимых калиевых каналов [45].

Стимуляция афферентных сенсорных нервов может вызывать воспалительные процессы, связанные с выделением субстанции Р, нейрокинина А и кокальцигенина. Эти медиаторы индуцируют серию воспалительных ответов, которые включают вазодилатацию, бронхоконстрикцию, секрецию слизи и выход белков плазмы, приводящих к отеку. Гидросульфид натрия, подобно капсаицину, индуцирует выделение субстанции Р и кокальцигенина из сенсорных нервов в воздухоносных путях морской свинки [73]. Интересно, что интраперитонеальная инъекция гидросульфида натрия здоровым мышам вызывает значительную воспалительную реакцию, сопровождающуюся увеличением концентрации субстанции Р, противовоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина- 1β [7]. Эти эффекты устраняются специфическими антагонистами рецепторов субстанции Р. Воспалительный эффект сероводорода также устраняется капсазерином и не выявляется у мышей с дефицитом субстанции Р и нейрокинина-А [6]. Эти данные показывают, что сероводород самостоятельно может индуцировать нейрогенное воспаление даже при отсутствии других повреждений.

Значение сероводорода в патологии сердечно-сосудистой системы. При моделировании сердечно-сосудистой патологии дефицит сероводорода вызывает развитие артериальной гипертензии. В экспериментах на гипертензированных крысах экспрессия матричной РНК CSE в аорте и концентрация сероводорода в плазме крови понижены. Дефицит этого газотрансмиттера, пониженная активность CSE и гипотензивный эффект доноров сероводорода выявлены при экспериментальной гипертензии, вызванной ингибированием нитроксидсинтазы [90].

In vivo гидросульфид натрия смягчает функциональные и морфологические изменения сосудов у крыс

при легочной гипертензии, вызванной гипоксией или хронической блокадой нитроксидсинтазы [50, 81]. Эти данные позволяют предполагать прямое действие сероводорода на стенку сосудов. Сероводород ингибирует агрегацию тромбоцитов, подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз гладкомышечных клеток аорты человека и таким образом снижает атеросклеротические нарушения. Другой эффект этого газотрансмиттера, относящийся к атерогенезу, связан с его влиянием на сосудистую воспалительную реакцию, которая играет важную роль в нарушении устойчивости атеросклеротических бляшек [19, 82, 83].

Кальцификация сосудов часто наблюдается у пациентов с гипертензией и/или атеросклерозом. Ее развитие снижает эластичность артерий, стимулирует тромбоз и разрушение атеросклеротических бляшек. Кальцификация связана с трансформацией гладкомышечных клеток в остеобластоподобные элементы. Этот процесс сопровождается экспрессией щелочной фосфатазы и так называемых белков костной ткани – остеопонтина, остеокальцина и остеоонектина. Экспериментальная кальцификация сосудов, индуцированная у крыс витамином D и никотином, сопровождается снижением экспрессии и активности CSE и уровня сероводорода в стенке аорты. Экзогенный сероводород предотвращает кальцификацию, о чем свидетельствует понижение содержания кальция в сосудах, активности кислой фосфатазы и экспрессии остеоонектина [79].

Значение сероводорода в воспалении. Септический шок характеризуется генерализованной вазодилатацией и гипотензией. Повышенная продукция оксида азота и монооксида углерода индуцибельной NO-синтазой и гемоксигеназой-1 соответственно способствует вазодилатации [85]. При этом также наблюдается повышенная продукция сероводорода в сосудах у крыс с экспериментальным септическим шоком, индуцированным перевязкой слепой кишки или липополисахаридами [36]. Концентрация сероводорода в плазме крови отрицательно коррелирует с давлением крови и сократимостью миокарда, что предполагает его патогенную роль в гемодинамическом коллапсе. Индуцированная липополисахаридом гипотензия, очевидно, связана с активацией K_{ATP} каналов, поскольку частично устраняется глибенкламидом [31]. Показано, что концентрация сероводорода в плазме увеличена у крыс с геморрагическим шоком, а ингибиторы CSE и глибенкламид повышают артериальное давление у этих животных [55].

При индуцированном перевязкой слепой кишки или липополисахаридами септическом шоке наблюдается повышенная экспрессия и активность CSE в печени и почках [49, 88]. Таким образом, сероводород не только способствует гипотензии, но также усиливает воспалительный ответ и нарушения в органах, связанные с сепсисом. Воздействие пропаргилглицином уменьшает воспалительный ответ в печени и снижает смертность

мышей с моделированным сепсисом. Повышение уровня эндогенного сероводорода увеличивает активность миелопероксидазы в тканях и концентрацию фактора некроза опухоли- α в плазме [88].

Результаты вышеприведенных исследований показывают, что сероводород является провоспалительным медиатором. Однако механизмы, посредством которых он вызывает воспаление, неизвестны. В экспериментах *in vitro* сероводород оказывает как про- так и противовоспалительное действие, он ингибирует индуцированный хемотаксис и дегрануляцию полиморфно-ядерных лейкоцитов [54]. К тому же доноры сероводорода ингибируют индуцированную аспирином адгезию лейкоцитов к эндотелию в венах брыжейки у крыс, а ингибиторы сероводорода вызывают адгезию лейкоцитов [87]. С другой стороны, гидросульфид натрия ингибирует апоптоз изолированных нейтрофилов человека, не оказывая заметного влияния на их бактерицидные свойства. Интересно, что это соединение не влияет на жизнеспособность эозинофилов и усиливает апоптоз лимфоцитов [66]. Липополисахариды, так же как и провоспалительные цитокины, повышают экспрессию гена CSE, что, очевидно, является причиной увеличения уровня сероводорода при различных воспалительных состояниях [59].

Показано, что повышение продукции сероводорода отмечается не только при сепсисе, но и при локализованных формах воспаления. К примеру, экспериментальный острый панкреатит у мышей, вызванный церулеином, связан с повышением уровня экспрессии матричной РНК CSE в поджелудочной железе. Пропаргилглицин снижает повреждение ацинозных клеток и воспалительную инфильтрацию в поджелудочной железе, нормализуя активность амилазы в плазме крови, и снижает выраженность воспалительных процессов в легких [6].

References

1. Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator, *J. Neurosci.* 1996. Vol. 16. P. 1066–1071.
2. Abel T., Nguyen P.V., Barad M. et al. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory, *Cell.* 1997. Vol. 88. P. 615–626.
3. Ali M.Y., Ping C.Y., Mok Y.Y. et al. Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo; a new role for endogenous hydrogen sulphide? *Br. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 149. P. 625–634.
4. Ali M.Y., Whiteman M., Low C.M., Moore P.K. Hydrogen sulphide reduces insulin secretion from HIT-T15 cells by a KATP channel-dependent pathway, *J. Endocrinol.* 2007. Vol. 195. P. 105–112.
5. Attene-Ramos M.S., Wagner E.D., Plewa M.J., Gaskins H.R. Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent, *Mol. Cancer Res.* 2006. Vol. 4. P. 9–14.
6. Bhatia M., Sidhapuriwala J., Mochhala S.M., Moore P.K. Hydrogen sulphide is a mediator of carrageenan-induced hindpaw oedema in the rat, *Br. J. Pharmacol.* 2005. Vol. 145. P. 141–144.
7. Bhatia M., Zhi L., Zhang H., Ng S.W., Moore P.K. Role of substance P in hydrogen sulfide-induced pulmonary inflammation in mice, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006. Vol. 291. P. 896–904.
8. Bicker G. STOP and GO with NO: nitric oxide as a regulator of cell motility in simple brains, *BioEssays.* 2005. Vol. 27. P. 495–505.
9. Braet K., Cabooter L., Paemeleire K., Leybaert L. Calcium signal

- communication in the central nervous system, *Biol. Cell.* 2004. Vol. 96. P. 79–91.
10. Bucci M., Mirone V., Di Lorenzo A. et al. Hydrogen sulphide is involved in testosterone vascular effect, *Eur. Urol.* 2009. Vol. 56. P. 378–383.
 11. Chen X., Jhee K.H., Kruger W.D. Production of the neuromodulator H₂S by cystathionine beta-synthase via the condensation of cysteine and homocysteine, *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 52082–52086.
 12. Cheng Y., Ndisang J.F., Tang G., Cao K., Wang R. Hydrogen sulfide-induced relaxation of resistance mesenteric artery beds of rats, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. Vol. 287. P. H2316–H2323.
 13. Dawe G.S., Han S.P., Bian J.S., Moore P.K. Hydrogen sulphide in the hypothalamus causes an ATP-sensitive K⁺-channel-dependent decrease in blood pressure in freely moving rats, *Neuroscience.* 2008. Vol. 152. P. 169–177.
 14. Deplancke B., Gaskins H.R. Hydrogen sulfide induces serum-independent cell cycle entry in nontransformed rat intestinal epithelial cells, *FASEB J.* 2003. Vol. 17. P. 1310–1312.
 15. Distrutti E., Sediari L., Mencarelli A. et al. Evidence that hydrogen sulfide exerts antinociceptive effects in the gastrointestinal tract by activating KATP channels, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. Vol. 316. P. 325–335.
 16. Distrutti E., Mencarelli A., Santucci L. et al. The methionine connection: homocysteine and hydrogen sulfide exert opposite effects on hepatic microcirculation in rats, *Hepatology.* 2008. Vol. 47. P. 659–667.
 17. Dombkowski R.A., Russell M.J., Olson K.R. Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. Vol. 286. P. R678–R685.
 18. Dombkowski R.A., Russell M.J., Schulman A.A. et al. Vertebrate phylogeny of hydrogen sulfide vasoactivity, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005. Vol. 288. P. R243–R252.
 19. Du J., Hui Y., Cheung Y., Bin G. et al. The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor in rat cultured cells, *Heart Vessels.* 2004. Vol. 19. P. 75–80.
 20. Eto K., Asada T., Arima K. et al. Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 293. P. 1485–1488.
 21. Eto K., Awata S., Nakayama K. et al. Changes in cystathionine gamma-lyase in various regions of rat brain during development, *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1995. Vol. 35. P. 1331–1338.
 22. Farber K., Kettenmann H. Physiology of microglial cells, *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2005. Vol. 48. P. 133–143.
 23. Fiorucci S., Antonelli E., Distrutti E. et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Gastroenterology.* 2005. Vol. 129. P. 1210–1224.
 24. Fiorucci S., Antonelli E., Mencarelli A. et al. The third gas: H₂S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis, *Hepatology.* 2005. Vol. 42. P. 539–548.
 25. Fiorucci S., Distrutti E., Cirino G., Wallace J.L. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver, *Gastroenterology.* 2006. Vol. 131. P. 259–271.
 26. Fujii K., Sakuragawa T., Kashiba M. et al. Hydrogen sulfide as an endogenous modulator of biliary bicarbonate excretion in the rat liver, *Antioxid. Redox Signal.* 2005. Vol. 7. P. 788–794.
 27. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, *Nature.* 1980. Vol. 288. P. 373–376.
 28. Furne J., Springfield J., Koenig T. et al. Oxidation of hydrogen sulfide and methanethiol to thiosulfate by rat tissues: a specialized function of the colonic mucosa, *Biochem. Pharmacol.* 2001. Vol. 6. P. 255–259.
 29. García-Bereguain M.A., Samhan-Arias A.K., Martín-Romero F.J., Gutiérrez-Merino C. Hydrogen sulfide raises cytosolic calcium in neurons through activation of L-type Ca²⁺ channels, *Antioxid. Redox Signal.* 2008. Vol. 10. P. 31–42.
 30. García-Tevijano E.R., Berasain C., Rodríguez J.A. et al. Hyperhomocysteinemia in liver cirrhosis: mechanisms and role in vascular and hepatic fibrosis, *Hypertension.* 2001. Vol. 38. P. 1217–1221.
 31. Gardiner S.M., Kemp P.A., March J.E., Bennett T. Regional haemodynamic responses to infusion of lipopolysaccharide in conscious rats: effects of pre- or post-treatment with glibenclamide, *Br. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 128. P. 1772–1778.
 32. Geng B., Yang J., Qi Y. et al. H₂S generated by heart in rat and its effects on cardiac function, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 313. P. 362–368.
 33. Guzmán M.A., Navarro M.A., Carnicer R. et al. Cystathionine β-synthase is essential for female reproductive function, *Human Molecular Genetics.* 2006. Vol. 15. P. 3168–3176.
 34. Han Y., Qin J., Chang X., Yang Z. et al. Modulating effect of hydrogen sulfide on gamma-aminobutyric acid B receptor in recurrent febrile seizures in rats, *Neurosci. Res.* 2005. Vol. 53. P. 216–219.
 35. Hosoki R., Matsuki N., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997. Vol. 237. P. 527–531.
 36. Hui Y., Du J., Tang C., Bin G., Jiang H. Changes in arterial hydrogen sulfide (H₂S) content during septic shock and endotoxic shock in rats, *J. Infect.* 2003. Vol. 47. P. 155–160.
 37. Huycke M.M., Gaskins H.R. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models, *Exp. Biol. Med.* 2004. Vol. 229. P. 586–597.
 38. Jacobs R.L., House J.D., Brosnan M.E., Brosnan J.T. Effects of streptozotocin-induced diabetes and of insulin treatment on homocysteine metabolism in the rat, *Diabetes.* 1998. Vol. 47. P. 1967–1970.
 39. Kage S., Kashimura S., Ikeda H., Kudo K., Ikeda N., Fatal and nonfatal poisoning by hydrogen sulfide at an industrial waste site, *J. Forensic Sci.* 2002. Vol. 47. P. 652–655.
 40. Kamoun P., Belardinelli M.C., Chabli A. et al. Endogenous hydrogen sulfide overproduction in Down syndrome, *Am. J. Med. Genet.* 2003. Vol. 116. P. 310–311.
 41. Kamoun P. Mental retardation in Down syndrome: a hydrogen sulfide hypothesis, *Med. Hypotheses.* 2001. Vol. 57. P. 389–392.
 42. Kim Y.S., Joh T.H. Microglia, major player in the brain inflammation: their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease, *Exp. Mol. Med.* 2006. Vol. 38. P. 333–347.
 43. Kimura H. Hydrogen sulfide induces cyclic AMP and modulates the NMDA receptor, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000. Vol. 267. P. 129–133.
 44. Kimura Y., Dargusch R., Schubert D., Kimura H. Hydrogen sulfide protects HT22 neuronal cells from oxidative stress, *Antioxid. Redox. Signal.* 2006. Vol. 8. P. 661–670.
 45. Kimura Y., Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress, *FASEB J.* 2004. Vol. 18. P. 1165–1167.
 46. Koehler R.C., Gebremedhin D., Harder D.R. Role of astrocytes in cerebrovascular regulation, *J. Appl. Physiol.* 2006. Vol. 100. P. 307–317.
 47. Lee S.W., Hu Y.S., Hu L.F. et al. Hydrogen sulphide regulates calcium homeostasis in microglial cells, *Glia.* 2006. Vol. 54. P. 116–124.
 48. Leschelle X., Gubern M., Andriamihaja M. et al. Adaptive metabolic response of human colonic epithelial cells to the adverse effects of the luminal compound sulfide, *Biochim. Biophys. Acta.* 2005. Vol. 1725. P. 201–212.
 49. Li L., Bhatia M., Zhu Y.Z. et al. Hydrogen sulfide is a novel mediator of lipopolysaccharide-induced inflammation in the mouse, *FASEB J.* 2005. Vol. 19. P. 1196–1198.
 50. Li X.H., Du J.B., Bu D.F. et al. Sodium hydrosulfide alleviated pulmonary vascular structural remodeling induced by high pulmonary blood flow in rats, *Acta Pharmacol. Sin.* 2006. Vol. 27. P. 971–980.
 51. Liang R., Yu W.D., Du J.B. et al. Cystathionine beta synthase participates in murine oocyte maturation mediated by homocysteine, *Reprod. Toxicol.* 2007. Vol. 24. P. 89–96.
 52. Liang R., Yu W.D., Du J.B. et al. Localization of cystathionine beta synthase in mice ovaries and its expression profile during follicular development, *Chin. Med. J.* 2006. Vol. 119. P. 1877–1883.
 53. Lubberda Z. The role of glutathione in mammalian gametes, *Reprod. Biol.* 2005. Vol. 5. P. 5–17.

54. Mariggio M.A., Pettini F., Fumarulo R. Sulfide influence on polymorphonuclear functions: a possible role for Ca²⁺ involvement, *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1997. Vol. 19. P. 393–404.
55. Mok Y.Y., Atan M.S., Yoke P.C. et al. Role of hydrogen sulphide in haemorrhagic shock in the rat: protective effect of inhibitors of hydrogen sulphide biosynthesis, *Br. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 143. P. 881–889.
56. Moore P.K., Bhatia M., Moomchala S. Hydrogen sulfide: from the smell of the past to the mediator of the future? *Trends Pharmacol. Sci.* 2003. Vol. 24. P. 609–611.
57. Morale M.C., Serra P.A., L'Episcopo F. et al. Estrogen, neuroinflammation and neuroprotection in Parkinson's disease: glia dictates resistance versus vulnerability to neurodegeneration, *Neuroscience.* 2006. Vol. 138. P. 869–878.
58. Murphy M.E., Brayden J.E. Nitric oxide hyperpolarizes rabbit mesenteric arteries via ATP-sensitive potassium channels, *J. Physiol.* 1995. Vol. 486. P. 47–58.
59. Oh G.S., Pae H.O., Lee B.S. et al. Hydrogen sulfide inhibits nitric oxide production and nuclear factor-kappa B via heme oxygenase-1 expression in RAW264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide, *Free Radic. Biol. Med.* 2006. Vol. 41. P. 106–119.
60. Olson K.R., Donald J.A. Nervous control of circulation The role of gasotransmitters, NO, CO, and H₂S, *Acta histochem.* 2009. Vol. 111. P. 244–256.
61. Picton R., Eggo M.C., Merrill G.A. et al. Mucosal protection against sulphide: importance of the enzyme rhodanese, *Gut.* 2002. Vol. 50. P. 201–205.
62. Platel J.C., Stamboulis S., Nguyen I., Bordey A. Neurotransmitter signaling in postnatal neurogenesis: the first leg, *Brain Res. Rev.* 2010. Vol. 63. P. 60–71.
63. Pushchina E.V., Varaksin A.A., Obukhov D.K. Cystathionine β-synthase in the CNS of masu salmon *Oncorhynchus masou* (Salmonidae) and carp *Cyprinus carpio* (Cyprinidae), *Neurochem. J.* 2011. Vol. 5. No. 1. P. 24–34.
64. Pushchina E.V., Karpenko A.A. The relationships between neurons containing dopamine and nitric oxide synthase in the encephalon of cyprinid teleost, Proc. 11th Multidiscip. Intern. Neurosci. and Biol. Psychiatry Conf. "Stress and Behavior", St-Petersburg, 2008. P. 62.
65. Pushchina E.V., Fleishman M. Yu., Timoshin S.S. Proliferative zones in the brain of the Amur sturgeon fry. Interaction with neuromeres and migration of secondary matrix zones, *Rus. J. Devel. Biol.* 2007. Vol. 38. No. 5. P. 286–293.
66. Rinaldi L., Gobbi G., Pambianco M. et al. Hydrogen sulfide prevents apoptosis of human PMN via inhibition of p38 and caspase 3, *Lab. Invest.* 2006. Vol. 86. P. 391–397.
67. Schicho R., Krueger D., Zeller F. et al. Hydrogen sulfide is a novel prosecretory neuromodulator in the Guinea-pig and human colon, *Gastroenterology.* 2006. Vol. 131. P. 1542–1552.
68. Searcy D.G. HS-:O₂ oxidoreductase activity of Cu, Zn superoxide dismutase, *Arch. Biochem. Biophys.* 1996. Vol. 334. P. 50–58.
69. Srilatha B., Adaikan P.G., Li L., Moore P.K. Hydrogen sulphide: a novel endogenous gasotransmitter facilitates erectile function, *J. Sex Med.* 2007. Vol. 4. P. 1304–1311.
70. Srilatha B., Adaikan P.G., Moore P.K. Possible role for the novel gasotransmitter hydrogen sulphide in erectile dysfunction - a pilot study, *Eur. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 535. P. 280–282.
71. Stipanuk M.H. Sulfur amino acid metabolism: pathways for production and removal of homocysteine and cysteine, *Ann. Rev. Nutr.* 2004. Vol. 24. P. 539–577.
72. Teague B., Asiedu S., Moore P.K. The smooth muscle relaxant effect of hydrogen sulphide in vitro: evidence for a physiological role to control intestinal contractility, *Br. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 137. P. 139–145.
73. Trevisani M., Patacchini R., Nicoletti P. et al. Hydrogen sulfide causes vanilloid receptor 1-mediated neurogenic inflammation in the airways, *Br. J. Pharmacol.* 2005. Vol. 145. P. 1123–1131.
74. Ugrumov M.V. Non-dopaminergic neurons partly expressing dopaminergic phenotype: distribution in the brain, development and functional significance, *J. Chem. Neuroanat.* 2009. Vol. 38. P. 241–256.
75. Ugrumov M.V. Developing brain as an endocrine organ: a paradoxical reality, *Neurochem. Res.* 2010. Vol. 35. P. 837–850.
76. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J.* 2002. Vol. 16. P. 1792–1798.
77. Wojtera M., Sikorska B., Sobow T., Liberski P.P. Microglial cells in neurodegenerative disorders, *Folia Neuropathol.* 2005. Vol. 43. P. 311–321.
78. Wong P.T., Qu K., Chimon G.N. et al. High plasma cysteine level may indicate poor clinical outcome in patients with acute stroke: possible involvement of hydrogen sulfide, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006. Vol. 65. P. 109–115.
79. Wu S.Y., Pan C.S., Geng B. et al. Hydrogen sulfide ameliorates vascular calcification induced by vitamin D₃ plus nicotine in rats, *Acta Pharmacol. Sin.* 2006. Vol. 27. P. 299–306.
80. Wu G., Fang Y.Z., Yang S. et al. Glutathione metabolism and its implications for health, *J. Nutr.* 2004. Vol. 134. P. 489–492.
81. Yan H., Du J., Tang C. The possible role of hydrogen sulfide on the pathogenesis of spontaneous hypertension in rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 313. P. 22–27.
82. Yang G., Sun X., 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. Vol. 18. P. 1782–1784.
83. Yang G., Wu L., Wang R. Pro-apoptotic effect of endogenous H₂S on human aorta smooth muscle cells, *FASEB J.* 2006. Vol. 20. P. 553–555.
84. Yang W., Yang G., Jia X. et al. Activation of KATP channels by H₂S in rat insulin-secreting cells and the underlying mechanisms, *J. Physiol.* 2005. Vol. 569. P. 519–531.
85. Yet S.F., Pellacani A., Patterson C. et al. Induction of heme oxygenase-1 expression in vascular smooth muscle cells. A link to endotoxic shock, *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 4295–4301.
86. Yusuf M., Kwong Huat B.T., Hsu A. et al. Streptozotocin-induced diabetes in the rat is associated with enhanced tissue hydrogen sulfide biosynthesis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 333. P. 1146–1152.
87. Zanardo R.C., Brancalone V., Distrutti E. et al. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation, *FASEB J.* 2006. Vol. 20. P. 2118–2120.
88. Zhang H., Zhi L., Moore P.K., Bhatia M. Role of hydrogen sulfide in cecal ligation and puncture-induced sepsis in the mouse, *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2006. Vol. 290. P. L1193–L1201.
89. Zhao W., Zhang J., Lu Y., Wang R. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener, *EMBO J.* 2001. Vol. 20. P. 6008–6016.
90. Zhong G., Chen F., Cheng Y. et al. The role of hydrogen sulfide generation in the pathogenesis of hypertension in rats induced by inhibition of nitric oxide synthase, *J. Hypertens.* 2003. Vol. 21. P. 1879–1885.
91. Zhu Y.Z., Wang Z.J., Ho P. et al. Hydrogen sulfide and its possible roles in myocardial ischemia in experimental rats, *J. Appl. Physiol.* 2007. Vol. 102. P. 261–268.

Поступила в редакцию 24.03.2011.

ROLE OF HYDROGEN SULPHIDE IN REGULATORY FUNCTIONS

A.A. Varaksin, E.V. Puschina

A. V. Zhirmunsky Institute of Marine Biology (17 Palchevskogo St. Vladivostok 690041 Russian Federation)

Summary – The paper provides new published data and results of authors' studies on physiology and pathology of hydrogen sulphide gas transmitter. The hydrogen sulphide is synthesised from cysteine by pyridoxal-5'-phosphate-dependent enzymes of cystathionine-β-synthase or cystathionine-γ-lyase. It stimulates the ATP-dependent potassium channels in the vascular smooth muscle cells, neurons, cardiomyocytes, and β-cells of pancreatic gland, thus being involved in regulation of vasomotor tone, reduction of cardiomyocytes, neurotransmission, and insulin secretion. The authors describe effects of hydrogen sulphide-inducing systems on the pathogenesis of arterial and lung hypertension, Alzheimer disease, and liver cirrhosis.

Key words: gas transmitters, hydrogen sulphide, visceral systems.

К статье В.М. Чертока и А.Е. Коцюбы

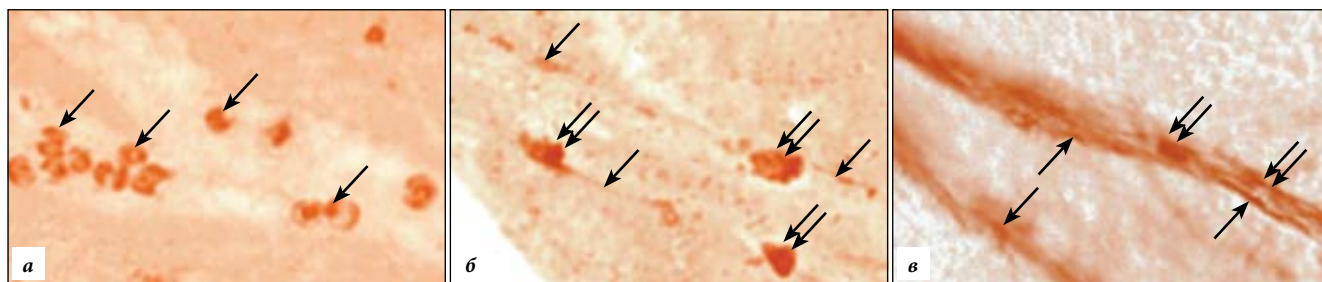


Рис. 2. iNOS мягкой оболочки головного мозга крысы:

а - в лейкоцитах (стрелки), находящихся в просвете сосудов (6-я неделя развития гипертензии); б - в эндотелии сосуда (стрелки) и в лейкоцитах (двойные стрелки), фиксированных у апикальной поверхности эндотелия (10-я неделя развития гипертензии); в - в эндотелии (стрелки) и мышечной оболочке сосуда (двойные стрелки) на 16-й неделе развития гипертензии. Иммуноцитохимический метод. а - $\times 100$, б - $\times 200$, в - $\times 400$.

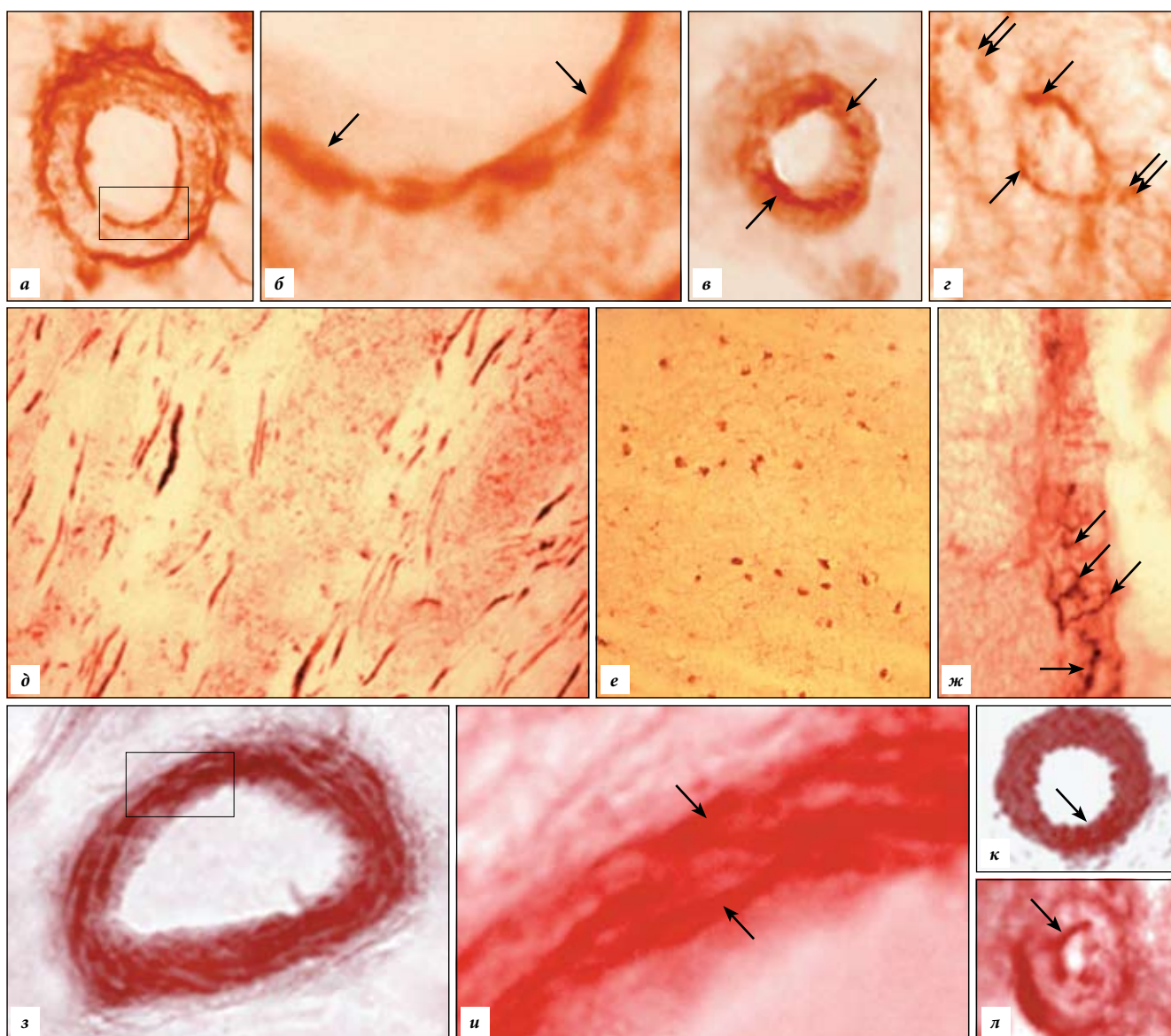


Рис. 4. Иммуногистохимическое выявление цистатионин- β -синтазы (з-л) и цистатионин- γ -лиазы (а-ж):

а, б - мелкие пияльные ветви (б - фрагмент а); д, е - крупные пияльные ветви (е - фрагмент д); в, ж - прекортикальные сосуды; г-з - внутримозговые сосуды; д - капилляры; е - нейроны; ж - сосудистые нервы; стрелки - эндотелий, двойные стрелки - сосудистые нервы; а, в-д, ж, з - $\times 200$, б, е - $\times 400$, и-л - $\times 100$.

К статье А.А. Варакина и Е.В. Пуцниной

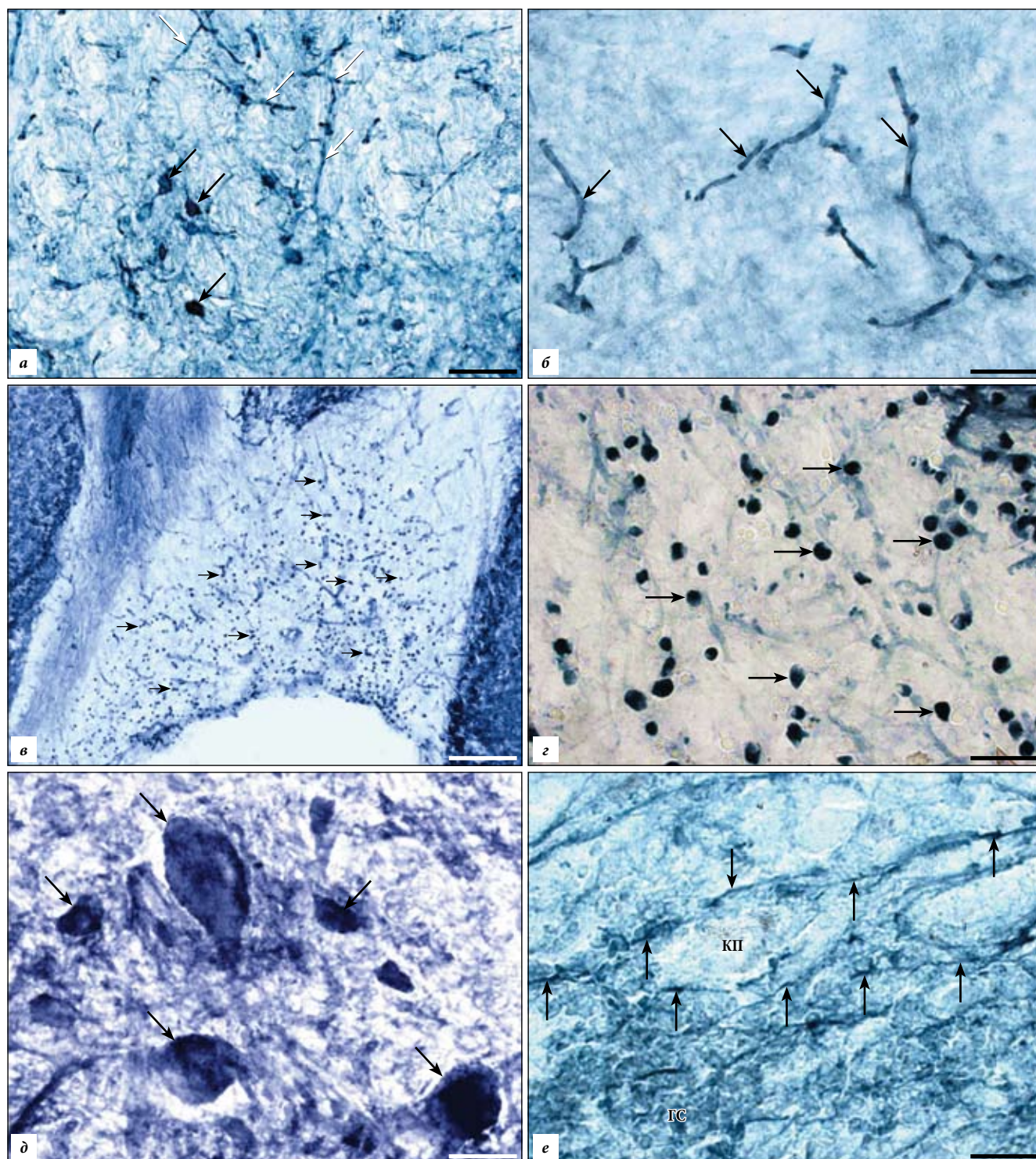


Рис. Иммуноморфология цистатионин- β -синтазы:

a – локализация CBS в клетках (черные стрелки) и сосудах (белые стрелки) крупноклеточной ретикулярной формации продолговатого мозга симы – *O. tasoii*; *b* – CBS-реактивные сосуды (стрелки); *в* – CBS-позитивная глия перивентрикулярной области мозга карпа – *C. caprio* (клетки обозначены стрелками); *г* – CBS-позитивная глия под большим увеличением; *д* – CBS-позитивные нейроны спинного мозга симы – *O. tasoii* (стрелки); *е* – CBS-позитивные лиановидные волокна в коре мозжечка (стрелки, КП – клетка Пуркинью, ГС – гранулярный слой мозжечка). Иммуноморфология. Масштаб: *a* – 100 мкм, *б, г, д, е* – 50 мкм, *в* – 200 мкм.