

Сірковмісні газові сигнальні молекули

О.І. Сукманський

Одеський державний аграрний університет;

Ин-т стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України, Одеса; e-mail: suk007@gmail.com

В огляді узагальнені новітні дані про сірковмісні газові сигнальні молекули (медіатори): сірководень, діоксид сірки та полісульфіди. Описана їхня функціональна роль та участь у патогенезі захворювань. Наголошено на існуванні тісного зв'язку між сірковмісними сигнальними молекулами, що утворюють єдиний цикл, а також іншими газовими медіаторами – оксидом азоту і монооксидом вуглецю. Ключові слова: сірководень; діоксид сірки; полісульфіди; фізіологічна дія; роль у патогенезі захворювань.

Вчення про газові посередники передачі сигналу (газотрансмітери) набуває бурхливого розвитку. Нині до газових сигнальних молекул (ГСМ) у людини і ссавців відносять щонайменше оксид азоту (NO) та пов'язані з ним активні форми кисню (АФК), монооксид вуглецю (CO), сірководень (H_2S), діоксид сірки (SO_2) та полісульфіди (H_2S_n) [1]. ГСМ мають певні особливості, які відрізняють їх від звичайних негазових медіаторів, що детально описано нами раніше [1,2].

Особливу групу трансмітерів становлять сірковмісні ГСМ: H_2S , SO_2 і H_2S_n (таблиця), які тісно пов'язані між собою. Субстратом для синтезу таких є сірковмісні амінокислоти і, найчастіше, L-цистеїн. Полісульфіди синтезуються з сірководню, а діоксид сірки є ангідридом сульфату, що утворюється при окисненні H_2S . Кінцевим продуктом окиснення останнього є сульфат, який мікрофлора кишечника може відновлювати до сірководню. Таким чином, в цілому організмі існує цикл H_2S . У зв'язку з цим ми [1] висунули та обґрунтували гіпотезу, згідно з якою три сірковмісні ГСМ складають єдиний цикл, що подібний до такого оксиду азоту, описаного Реутовим [3]. В Україні опубліковано декілька

© О.І. Сукманський

змістовних оглядів, присвячених ролі сірководню як газової сигнальної молекули [4-7], де інші сірковмісні ГСМ не розглядаються.

1. Сигнальна функція сірководню

Сигнальну функцію сірководню як нейромодулятора відкрили у 1996 р., коли було показано, що він сприяє індукції довготривалої потенціації (LTP – long-term potentiation) у гіпокампі щурів через підвищення активності NMDA (N-methyl D-aspartate) рецепторів [8].

Порівняно з O_2 , NO та CO сірководень має набагато вищу розчинність у воді [5,6,9]. У 100 мл води при 20°C розчиняється 413 мг H_2S , тоді як для інших названих газів ця величина є меншою ніж 10 мг [9]. У водних розчинах H_2S дисоціює на H^+ , HS^- (аніон гідросульфиду) та S^{2-} (аніон сульфиду). В умовах організму (37°C, pH 7,4) приблизно 20 % розчиненого газу становить H_2S , близько 80 % – HS^- , а частка S^{2-} менша ніж 1 % [9,10]. Молекулярна будова H_2S подібна до такої H_2O . Однак на відміну від води він не проходить через водні канали (аквапорини) [11,12], а завдяки розчинності у ліпідах легко долає ліпідний бішар клітинних мембран [9]. Сульфід водню, подібно до інших ГСМ, є

Сірковмісні газові сигнальні молекули (газотрансмітери)

Назва	Хімічна формула	Мол. маса	Ферменти синтезу	Субстрат для синтезу
Сірководень (сульфід водню)	H_2S	34	Цистатіонін- β -синтаза (CBS) Цистатіонін- γ -ліаза (CSE) 3-Меркаптопіруватсульфур- трансфераза (3MST) Цистеїнамінотрансфераза (CAT) D-аміноацидоксидаза (DAO)	L-цистеїн (цистин) D-цистеїн
Полісульфіди	H_2S_n	$2+32_n$	Синтезуються за наявності O_2 3-Меркаптопіруватсульфур- трансфераза (3MST)	H_2S+S_n $H_2S+O_2^-$ H_2S+NO 3-меркапто- піруват
Діоксид сірки	SO_2	64	Цистеїндіоксигеназа (CDO) Аспаратамінотрансфераза (AAT) Глутаматоксалоацетаттранс- аміназа (GOT) Сульфідоксидаза Тіосульфатредуктаза	L-цистеїн H ₂ S

токсичним газом. Його токсичність у 5 разів вища, ніж у CO і зумовлена насамперед гальмуванням активності цитохром-с-оксидази і порушенням клітинного дихання [5,6].

Ендогенний H_2S в організмі людини та тварин синтезується з сірковмісних амінокислот, перш за все з L-цистеїну та його дисульфідної форми – цистину. Синтез відбувається за участю ферментів цистатіонін- β -синтази (CBS), цистатіонін- γ -ліази (CSE) та 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази (3MST) (див. табл.) [9,10,13]. Субстратом для синтезу H_2S може бути також D-цистеїн. Синтез відбувається за допомогою ферменту D-аміноацидоксидази (DAO) разом з 3MST, переважно у нирках та мозочку і є у 80 разів більш продуктивним, ніж синтез з L-цистеїну [9,14]. Оскільки цистеїн може синтезуватись в організмі з метіоніну, то і синтез H_2S може починатись з метіоніну [6,15].

Ферменти синтезу H_2S наявні у багатьох органах і тканинах, відтак його біологічна дія дуже різноманітна. За думкою першовідкривача цієї ГСМ, головними ефектами H_2S є нейромодуляція, регуляція судинного тонусу,

цитопротекція, протизапальна дія, сенсінг (рецепція) кисню, ангіогенез і генерація енергії [9,10].

H_2S є нейромодулятором і проявляє потужну нейропротекторну дію [16]. Як було відмічено вище, він сприяє індукції довготривалої потенціації в гіпокампі в результаті активації глутаматних рецепторів [8]. Цей ефект спряжений з Ca^{2+} -каналами і відіграє велику роль у процесах пам'яті та навчання [17]. Порушення продукції H_2S спостерігаються при нейродегенеративних захворюваннях (хворобах Альцгеймера і Паркінсона), а донори H_2S справляють при цих хворобах терапевтичний ефект [18]. Донор сірководню NaHS зменшує ранні пошкодження мозку при субарахноїдальній кровотечі [19] і порушеннях пам'яті та навчання при повторних судомомах [20]. Інгаляції H_2S у концентрації 80 ppm гальмують розлади проникності гемато-енцефалічного бар'єра і розвиток набряку мозку, викликані зупинкою серця з наступним відновленням його роботи [21]. Захисну дію справляє у малих дозах H_2S , у високих може показувати нейротоксичний ефект [22].

Серцево-судинна система є важливим об'єктом дії H_2S . Як і NO та CO, він розслаблює гладенькі м'язи судин і знижує артеріальний тиск [4,5,13,23], водночас донори H_2S зменшують кров'яний тиск і частоту серцевих скорочень [24]. Вазодилататорна дія сірководню показана на різних судинах, починаючи з ізольованої аорти і включаючи мезентеріальні артерії людини [25]. Релаксацію судин спричиняє H_2S , що синтезується в гладеньком'язових і ендотеліальних клітинах, а також у періадвентиціальній (периваскулярній) жировій тканині [23,26]. Механізм вазорелаксуючої дії H_2S включає відкриття калієвих каналів, блокаду Ca^{2+} -каналів, підвищення продукції ендотелієм NO, PGI_2 та EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor) і зниження pH [13]. Взаємодіючи з NO сірководень бере участь у регуляції тону судин [27,28]. На відміну від NO, що має тільки вазорелаксуючу дію, H_2S може виявляти як судинорозширювальний, так і вазоконстрикторний ефекти [28]. Тому дія H_2S на тонус судин є двофазною. У малих концентраціях (30 мкмоль/л) донор сірководню NaHS викликає чіткий вазоконстрикторний ефект, у високих (>100 мкмоль/л) - релаксувальний. Констрикторний ефект у малих концентраціях здійснюється через гальмування eNOS і цАМФ шляху. Механізм вазодилататорного ефекту є складним і включає утворення S-нітрозотіолів, відкриття K_{ATP} -каналів, зменшення вмісту АТФ і гальмування метаболізму, звільнення EDHF, утворення цГМФ, дію PKG (цГМФ-залежної протеїнкінази), відновне поглинення Ca^{2+} та ін. [28].

H_2S регулює також вміст реніну в плазмі крові та інгібує ангіотензинперетворювальний фермент АПФ (ACE), стимулює ангіогенез і гальмує розвиток атеросклерозу [13]. У разі активації ангіогенезу сірководень взаємодіє з NO. У цьому механізмі також важливе значення має посилення ангіогенних властивостей ендотеліальних клітин (проліферація, міграція, формування трубкоподібних структур), підвищення експресії

VEGF (фактора росту ендотелію судин) та використання низки сигнальних шляхів [28, 29]. У взаємодії H_2S з NO головну роль відіграє саме активація сірководнем сигналіну NO в судинах [30]. Сірководень розширює судини, знижує артеріальний тиск, впливає на ангіогенез та проникність судин і гальмує розвиток атеросклерозу. Загалом він проявляє вазопротекторний ефект, зумовлений антиоксидантними, антиапоптичними, протизапальними та вазоактивними властивостями [31]. Антиатеросклеротична дія H_2S теж пов'язана з NO. В експерименті на мишах, у яких атеросклероз викликали «західною» дієтою (21 % жирів та 0,15 % холестерину), показано, що цей газотрансмітер підвищував концентрацію NO у плазмі крові і гальмував проліферацію гладеньком'язових клітин, причому ефект пов'язаний з S-нітрозилацією [32]. Отже, наразі розглядається питання про застосування H_2S та його донорів для лікування атеросклерозу [33], а також системної і легеневої гіпертензії [34].

Крім вазопротекторного ефекту H_2S та його донори спричиняють кардіопротекторну дію. Так, сірководень захищає кардіоміоцити від апоптозу при ішемічно-реперфузійному пошкодженні [35]. Донор H_2S NaHS гальмує синтез прозапальних цитокінів і ураження міокарда при його гострій ішемії, а інгібітор синтезу сірководню пропаргілпліцин – посилює ці процеси [36]. NaHS також справляє кардіопротекторну дію і при геморагічному шоку [37].

Істотний внесок у вивчення кардіопротекторної дії сірководню та її механізмів зробили дослідники Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця під керівництвом В.Ф. Сагача. Було показано кардіопротекторну дію H_2S у разі гіпертензії та при порушенні кровопостачання серця, а також встановлено, що в механізмі цього захисного ефекту важливу роль відіграє гальмування сірководнем відкриття мітохондріальної пори [38-41]. Зокрема, попередник H_2S L-цистеїн зменшував ішемічно-реперфузійні порушення функції серця [38]. Виявлено також підвищену чут-

ливість мітохондріальної пори у серці щурів зі спонтанною гіпертензією до Ca^{2+} [42] і що донор сірководню NaHS та його попередник L -цистеїн пригнічували кальційіндуковане відкриття мітохондріальної пори у серці таких щурів [39]. У досліджах на ізольованих мітохондріях серця дорослих щурів показано, що NaHS дозозалежно зменшував швидкість споживання кисню і водночас викликав підвищення спряженості процесів окиснення та фосфорилування. При цьому виявлено залучення K_{ATP} -каналів до механізму дії сірководню на мітохондріальні функції [43].

Низка досліджень присвячена дії H_2S на серце старих щурів. Як і в дорослих тварин, сірководень *in vivo* та на ізольованих мітохондріях старих щурів пригнічував індуковане кальцієм відкриття мітохондріальної пори [40]. З віком внутрішньомітохондріальні пули H_2S і NO_2^- серця та активність конститутивної NO -синтази зменшувалися. Введення пропаргілгліцину (інгібітора синтезу H_2S) підвищує ці пули і активність ферменту синтезу NO та відновлює пригнічене з віком ендотелійзалежне розслаблення гладеньких м'язів аорти [44]. Встановлено, що введення пропаргілгліцину старим щурам зменшує у 1,5 раза артеріальну та в 2,1 раза кінцеводіастолічну жорсткість міокарда [45]. Донор сірководню NaHS відновлював у старих щурів конститутивний синтез NO та ендотелійзалежне розслаблення гладеньких м'язів аорти [46]. З віком у мітохондріях суттєво знижувався вміст H_2S і розвивався оксидативний та нітрозативний стрес, що супроводжувалося зниженням індексу спряження sNOS і підвищенням чутливості мітохондріальної пори до Ca^{2+} [47]. Загалом дослідження, проведені під керівництвом В.Ф.Сагача, переконливо свідчать не тільки про важливу роль H_2S у регуляції діяльності серцево-судинної системи і його кардіопротекторну дію, але й тісний функціональний зв'язок між сірководнем та оксидом азоту.

Тромбоцити, як і стінка судин, продукують H_2S . В плані впливу сірководню на сер-

цево-судинну систему і розвиток атеросклерозу та його ускладнень важливо зазначити, що H_2S так само як і NO та CO , гальмує активність тромбоцитів і справляє антитромботичний ефект. Цей ефект медіує цАМФ і пов'язаний з підвищенням внутрішньоклітинного вмісту Ca^{2+} [48]. Антитромботичний ефект є частиною кардіопротекторної дії H_2S (гальмування атеросклерозу та попередження інфаркту міокарда).

Чимало даних літератури присвячено впливу H_2S на дихальну систему і його застосуванню для діагностики і лікування захворювань легень. Тут ми розглянемо лише декілька публікацій останніх років. Встановлено, що сірководень бере участь у центральній регуляції дихання [49] і сприяє релаксації периферичних бронхіол [50]. Він пом'якшує викликане ліпополісахаридом гостре пошкодження легень, зменшуючи оксидативно-нітрозативний стрес [51]. Кількість видиханого H_2S може свідчити про тип запалення дихальних шляхів при хронічних обструктивних захворюваннях [52]. За участі октапептиду холецистокініну сірководень здійснює захисну протизапальну дію при розвитку гострих пошкоджень легень, викликаних ліпополісахаридом грамнегативних бактерій, і, на думку авторів, може бути перспективним засобом їх профілактики та лікування [53]. Однак вдихання H_2S у концентраціях 2-10 ppm хворими на бронхіальну астму та інші захворювання дихальної системи не показало однозначних результатів. Тому автори вважають за необхідне продовжити дослідження [54]. Встановлено, що водні канали (аквапорини) беруть участь у розвитку багатьох захворювань [12]. Зокрема, сірководень може індукувати набряк легень, залучаючи водний канал аквапорин-5 [55].

Численні публікації присвячені ролі H_2S у регуляції функцій травної системи та в патогенезі шлунко-кишкових та стоматологічних захворювань.

Так, показано, що сірководень контролює моторику і тонус судин шлунко-кишкового

тракту, забезпечує цілісність слизової оболонки шлунка та кишечника (ульцеропротективна дія), бере участь у медіації болю, імунних та запальних процесах. У порожнині рота патогенна мікрофлора продукує

H_2S та інші сірковмісні сполуки, які формують поганий запах з рота і пошкоджують тканини пародонта. Ендогенний сірководень навпаки, спричиняє пародонтопротекторну дію, що більш детально описано в опублікованому раніше огляді [56].

Важливе значення сульфід водню має також у нирках і сечовидільних шляхах. Як було сказано вище, нирки ефективно продукують H_2S переважно з D-цистеїну [9, 14]. Сірководень регулює видільну функцію нирок, впливаючи на клубочкову фільтрацію і гальмуючи транспортери натрію в клітинах каналців. Він діє на звільнення реніну юктагломерулярними клітинами, модулюючи артеріальний тиск. Зміни вмісту H_2S у нирках спостерігаються при багатьох захворюваннях цих органів, а у разі застосування донорів сірководню показано виражений протекторний ефект, протизапальна, антиоксидантна та антиапоптотична дія [57, 58]. H_2S разом з NO регулює функцію верхнього і нижнього сечового тракту і відіграє вирішальну роль у релаксації гладеньких м'язів сечового міхура [59].

Разом з іншими газотрансмітерами (NO та CO) сірководень бере участь у регуляції діяльності репродуктивної системи. Ендогенний сірководень, а також його донор, сприяють дозріванню ооцитів свині [60]. Крім того, донор H_2S захищає ці клітини від старіння та підвищує потенціал старих ооцитів [61]. NaHS перешкоджає передчасним пологам у мишей, викликаним внутрішньоочеревинними ін'єкціями ліпополісахариду. Цей протекторний ефект сірководню зумовлений пригніченням синтезу прозапальних цитокінів у біометрії [62]. Ферменти синтезу H_2S наявні в епітелії піхви. Встановлено, що він сприяє вагінальній лубрикації (змащуванню піхви) через вплив на транспорт K^+ та Cl^- вагінальним епітелієм [63].

H_2S викликає релаксацію гладеньких м'язів кавернозних тіл пеніса. Субстрат H_2S -синтезу L-цистеїн та його донор NaHS викликають розслаблення кавернозних тіл у мишей. Цей ефект блокує інгібітор цистатіонін- γ -ліази пропаргілгліцин, а інгібітор NO-синтази посилює його [64]. Показано, що H_2S і/або NH_3 знижують рухливість сперматозоїдів кабана *in vitro* та мишей *in vivo*. Цей ефект здійснюється порушенням багатьох сигнальних шляхів [65].

Ферменти синтезу сірководню наявні також у печінці. Через продукцію H_2S вони регулюють функцію цього органа, зокрема впливають на метаболізм глюкози, чутливість до інсуліну, біогенез мітохондрій тощо. Порушення метаболізму H_2S спостерігають при багатьох захворюваннях печінки, зокрема при її фіброзі та цирозі [66]. H_2S гальмує гостру гепатотоксичність при отруєнні ураном за допомогою антиоксидантної та антиапоптотичної його дії [67]. Крім того, сірководень регулює кровообіг у печінці [68].

Все вищевикладене свідчить про перспективи використання H_2S та модуляторів його синтезу для лікування захворювань. Сам сірководень давно застосовується, як правило, в санаторно-курортних умовах у вигляді сульфідних ванн для поліпшення локального кровообігу, активації трофічного забезпечення процесів регенерації та відновлення фізіологічного стану організму загалом [4]. Перспективним є використання модуляторів його синтезу, які можна поділити на: 1) агенти, що підвищують вміст H_2S у тканинах (неорганічні та органічні донори, субстрати для синтезу H_2S ферментами та їхні деривати, ліки, що звільнюють H_2S , агенти, що містять кофактори, активатори та ферменти синтезу H_2S); 2) агенти, що знижують вміст H_2S у тканинах (специфічні та неспецифічні інгібітори ферментів його синтезу); 3) агенти з невідомою точно дією на метаболізм H_2S (деякі медичні препарати). Показано, що комплекси вітамінів-мікроелементів та мікроелементів містять кофактори і активатори

ферментів синтезу H_2S і можуть створити багатообіцяльний підхід для корекції вмісту сірководню в тканинах [7].

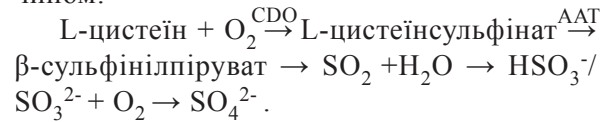
2. Газова сигнальна молекула діоксид сірки

Ще одним членом родини газотрансмітерів є SO_2 – діоксид сірки (сірчистий ангідрид) [15]. Він є безбарвним газом з різким їдким запахом. Згущається у безбарвну рідину при $-10,5^\circ C$. При розчиненні у воді утворює сірчисту (сульфітну) кислоту. Як і інші газотрансмітери, є токсичним газом. Тривалий час був відомий лише як полютант, що забруднює середовище. При вдиханні викликає кашель, нежить, сльозотечу, відчуття сухості в горлі. Його токсична дія включає окиснювальний ефект, пошкодження ДНК і розвиток запалення. Відкриття його ендогенної продукції у ссавців виявило «друге обличчя» SO_2 його протекторну дію – антиоксидантну, протизапальну, антигіпертензивну та антиатерогенну [69].

Як і H_2S , діоксид сірки добре розчинний у воді. В умовах організму, в плазмі крові, розчинений SO_2 перетворюється в свої деривати, бісульфіт ($NaHSO_3$) та сульфит (Na_2SO_3) у співвідношенні 1:3 [15]. Перше повідомлення про те, що ендогенно продукований SO_2 виконує функції газотрансмітера надруковано у 2006 р. [70]. Автори засвідчили, що діоксид сірки, як і його деривати і подібно до NO , CO і H_2S можуть знижувати кров'яний тиск, змінювати ритм серця, брати участь у запальних реакціях та виявляти іншу біоактивність. Також вони пишуть про ендогенну продукцію SO_2 у серцево-судинній системі та про його вазорелаксувальну дію [71].

Ендогенний діоксид сірки синтезується в багатьох органах і тканинах. Субстратом для його синтезу є сірковмісні амінокислоти, перш за все L-цистеїн, який під впливом цистеїндіоксигенази (CDO) окиснюється в L-цистеїнсульфінат. Останній під дією аспаратамінотрансферази (AAT) через трансамінування перетворюється в β -сульфінілпіруват, який далі спонтанно розпадається на піруват і SO_2 . Утворений діоксид сірки далі може гід-

руватися у іони бісульфіту (HSO_3^-) і сульфіту (SO_3^{2-}), а насамкінець окиснюватися сульфідоксидазою в сульфат, котрий виділяється з сечею [72,73]. За новітніми даними [73] схема синтезу SO_2 і його подальшого метаболізму (без бокових відгалужень) виглядає таким чином:



SO_2 може синтезуватися у ссавців з L-цистеїну також під впливом ферменту глутаматоксалоацетаттрансaminaзи (GOT) [74]. Вище ми згадували, що L-цистеїн може синтезуватися з метіоніну. Наведено розгорнуту схему утворення і метаболізму SO_2 , починаючи з метіоніну, проміжними продуктами гомоцистеїном та L-цистеїном і синтезом і перетвореннями сірководню, який подібно до SO_2 окиснюється до сульфату [15]. Ця схема узгоджується з висунутою нами гіпотезою [1] про єдність метаболізму трьох сірковмісних ГСМ і утворення єдиного циклу. У цьому ж контексті цікаво, що в активованих нейтрофілах H_2S може окиснюватися до тіосульфату (під впливом сульфідоксидази), а далі перетворюватися у SO_2 (ферментами тіосульфатсульфуртрансферазою або тіосульфатредуктазою [15]).

Ферменти синтезу SO_2 AAT і CDO наявні у багатьох органах і тканинах ссавців, тому його біологічна дія є досить різноманітною. Проте найкраще вивчена регуляторна дія SO_2 на серцево-судинну систему та його роль у патогенезі кардіопульмональних хвороб. Показано, що відтворення легеневої гіпертензії у щурів супроводжується підвищенням відсотка мускуляризованих артерій, зниженням концентрації SO_2 , активності AAT та експресії мРНК і білка цього ферменту у тканині легень. Донор SO_2 частково запобігає легеневій гіпертензії, зменшує мускуляризацію артерій і підвищує продукцію H_2S та експресію ферментів його синтезу в тканині легень [75]. Деривати SO_2 ($Na_2SO_3/NaHSO_3$) посилюють вазорелаксацію і знижують артеріальний

тиск у щурів зі спонтанною гіпертензією, а інгібітор NO L-NAME зменшує цей вазорелаксивний ефект [76]. У таких щурів, а також при легеневої гіпертензії змінюються інгібована діоксидом сірки проліферація гладеньком'язових клітин та структурне ремоделювання судин [73]. Зокрема, при пульмональній гіпертензії SO₂ захищає легеневу артерію від накопичення колагену [77]. Він також захищає судини від кальцифікації, викликаной *in vivo* вітаміном D₃, чи *in vitro* хлоридом кальцію [78].

При пошкодженні легень у щурів у разі ішемії-реперфузії кінцівок достовірно знижується вміст SO₂ і активність ферменту синтезу SO₂ GOT у плазмі крові. Донори SO₂ Na₂SO₃/NaHSO₃ попереджують пошкодження легень у тварин, а інгібітор GOT гідроксамат посилює його [74]. При гострому пошкодженні легень олеїною кислотою також зменшується ендогенна продукція SO₂, але збільшується генерація реактивних форм кисню. Підвищення вмісту SO₂ захищає від оксидативного стресу і запобігає пошкодженню легень. Чіткий антиоксидантний ефект SO₂ показано також у дослідях *in vitro* на клітинах альвеолярного епітелію людини, що оброблені олеїною кислотою [79]. Однак за певних умов SO₂ (як і H₂S та H₂S_n) може здійснювати і прооксидантну дію [80,81].

Як і сірководень, SO₂ діє протективно також на міокард. При пошкодженні міокарда щурів β-адреноміметиком ізопротеренолом гальмується синтез SO₂, знижується функція серця, підвищується концентрація каспази-12 у міокарді та апоптоз міокардіоцитів, а введення донора SO₂ гальмує ці порушення [82]. Дія ангіотензину II викликала у мишей гіпертензію, гіпертрофію міокарда і автофагію міокардіоцитів, а також зниження вмісту ендогенного SO₂ і активності ААТ. Застосування донора SO₂ послаблювало ці порушення [83].

При експериментальному атеросклерозі у щурів порушувався обмін ліпідів, зменшувалися продукція SO₂ у плазмі крові, активність ААТ в аорті, гальмувалась активність глутаті-

онпероксидази і супероксиддисмутази, збільшувався вміст малонового діальдегіду, NO та активність iNOS у плазмі. Введення тваринам донора SO₂ зменшувало атеросклеротичні порушення, підвищувало активність антиоксидантних ферментів і синтез H₂S у аорті та активувало NO/NOS-шлях [84]. Показано також, що як екзогенний, так і ендогенний SO₂ гальмує проліферацію гладеньком'язових клітин судин, характерну для атеросклерозу, через супресію Erk/MAPK-шляху [85].

SO₂ залучений також у патогенез нейрологічних розладів. При відтворенні гарячкових судом у щурів у плазмі й гіпокампі підвищується концентрація ендогенного SO₂, активність ААТ1 та ААТ2 і посилюється апоптоз нейронів гіпокампа. Попереднє введення тваринам діоксиду сірки у малих дозах (1-10 мкмоль/кг) пригнічувало пошкодження і апоптоз нейронів, а у високих дозах SO₂ (100 мкмоль/кг), як і гальмування ААТ, посилювали їх [86].

3. Сигнальна функція полісульфідів

Полісульфіди (персульфіди) як ГСМ ідентифіковані в останні роки [9,10,87]. Вони синтезуються з сірководню за наявності кисню: $2n\text{H}_2\text{S} + \frac{1}{2}(2n-1)\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{S}_{2n} + (2n-1)\text{H}_2\text{O}$ [87].

Як сказано вище, в умовах організму (37°C, pH ≈ 7,4), приблизно 80 % розчиненого H₂S існує у вигляді HS⁻. Останній також реагує з сіркою S⁰ і продукує полісульфіди. Вони можуть утворюватися також через взаємодію H₂S з активними формами кисню, зокрема з супероксидним аніоном [88] та з NO [89,90]. У результаті взаємодії з NO відбувається каскад хімічних реакцій і утворюються три продукти: нітрозоперсульфід (SSNO[•]), полісульфіди (H₂S_n) та динітросульфід (N-нітрозогідроксиламін-N-сульфонат). Крім того, H₂S_n можуть синтезуватися з 3-меркаптопіривату за допомогою 3MST [90,91].

Число атомів сірки (n) в H₂S_n може сягати 8, після чого молекули сірки циклізуються і відділяються від полісульфідів [9,87]. На відміну від H₂S полісульфіди у фізіологічних

умовах не існують у вигляді газу, а розчиняються у воді і дисоціюють на H^+ та HS_n^- [9].

Сигнальна (медіаторна) функція полісульфідів, як і H_2S , є досить широкою, але найкраще вивчена у нервовій та серцево-судинній системі. Саме при дослідженні впливу H_2S на астроцити було встановлено, що три- і тетрасульфіди (Na_2S_3 та Na_2S_4 ; натрієві солі H_2S_3 і H_2S_4) викликають сильніший вхід Ca^{2+} в ці клітини, ніж $NaHS$ (натрієва сіль H_2S). Показано, що напівмаксимальна ефективна концентрація (EC_{50}) Na_2S_3 індукує вхід Ca^{2+} в астроцити в 1000 разів сильніше, ніж така $NaHS$ [9,87]. Недарма відкриття могутньої сигнальної функції полісульфідів навело на думку, що низка описаних раніше ефектів H_2S дійсно зумовлені сильнішою дією H_2S_n [90]. Більше того, вважають, що атом сірки у зв'язаному стані (сірка сульфану) є унікальним елементом, залученим у фізіологічні функції ссавців. Зокрема, полісульфіди є типовою формою зв'язаної сірки у системі редоксрегуляції [92]. Зв'язана сірка сульфану інкорпорується в білки як персульфід чи полісульфід, які звільнюють H_2S в умовах відновлення [9]. Утворення H_2S з полісульфідів теж свідчить на користь нашої [1] гіпотези про циклічні взаємозв'язки трьох сірковмісних ГСМ.

Стосовно механізму підвищення входу Ca^{2+} полісульфідами показано, що він пов'язаний з активацією TRPA1 (transient receptor potential ankyrin1)-каналів в астроцитах і гальмується їх селективними інгібіторами [10,87]. Крім того, H_2S_n полегшують транслокацію Nrf2 (ядерного еритроїд 2-пов'язаного фактора) в ядро клітин і пригнічують активність гомолога фосфатази й тензину PTEN сульфгідруванням залишків цистеїну [10].

Концентрація ендогенних полісульфідів з різним числом атомів сірки у мозковій тканині становить близько 20 мкмоль/л [9]. Водночас в організм можуть надходити з їжею органічні полісульфіди і здійснювати, аналогічну ендогенним сполукам. Це стосується, зокрема полісульфідів часнику [80,93].

Полісульфіди виконують нейро- і карді-

опротективну функцію. Дослідження на клітинах мишачої нейробластоми показало, що H_2S_n захищають ці клітини від пошкодження оксидантом t-бутилгідропероксидом. Цей протекторний ефект пов'язаний з фосфорилуванням ядерного фактора Nrf2 [94]. Разом з нейропротекторною дією вони можуть також викликати гострий біль, активуючи ноціцептивні TRPA1-канали в сенсорних нейронах [95].

Полісульфіди справляють виражену дію на серцево-судинну систему. Їх донори критично підвищують проникність ендотелію для альбуміну, що свідчить про їх важливу роль у регуляції функції ендотеліального бар'єра [96]. Донор трисульфиду Na_2S_3 викликає звільнення серотоніну з епітеліоїдних клітин аорти курчат. Цей ефект здійснюється через TRPA1-канали і виражено пригнічується видаленням екстрацелюлярного Ca^{2+} [97]. H_2S_n як і H_2S справляють чіткий вазорелаксивний і кардіопротекторний ефекти, значною мірою зумовлений їхньою взаємодією з оксидом азоту [10]. У результаті взаємодії синтезуються нітрозоперсульфід ($SSNO^-$), полісульфіди і динітросульфід, а також активується гуанілілциклаза [89]. Полісульфіди, що утворилися, активують протеїнкіназу G, а взаємодія H_2S і NO призводить до утворення нітроксили (HNO), який є сильним вазорелаксантом [98]. Біологічною мішенню нітрозоперсульфиду є редокс-система Keap-1/Nrf2, яка відіграє велику роль у сенсінгу клітин та адаптивних процесах [99]. Кардіопротекторний ефект справляють також органічні полісульфіди часнику [93], які діють у клітинах як антиоксиданти [80]. Діалілтисульфід з часнику захищає міокард при ішемії через збереження ендогенного H_2S і підвищення біодоступності NO [100].

Таким чином, сірковмісні, а також усі ГСМ тісно пов'язані між собою. Всі вони розширюють судини, знижують артеріальний тиск, гальмують активність тромбоцитів і тромбоутворення, розвиток атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, справляють

нейротропну і нейропротекторну дію. Зв'язок між ними і циклічні перетворення слугують для депонування окремих ГСМ і балансування кінцевого фізіологічного ефекту їхньої колективної («соціальної») дії. Відкриття нових сірковмісних ГСМ та вивчення їх ролі у патогенезі патологічних процесів збільшує можливості лікування і профілактики захворювань у разі застосування самих сигнальних молекул, їхніх донорів, попередників та інгібіторів, а також через модуляцію їх синтезу.

The author of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

О.И. Сукманский

СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ГАЗОВЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

В обзоре обобщены новейшие данные о серосодержащих газовых сигнальных молекулах (медиаторах) – сероводороде, диоксиде серы и полисульфидах. Описана их функциональная роль и участие в патогенезе заболеваний. Подчеркнуто существование тесной связи между серосодержащими сигнальными молекулами, образующими единый цикл, а также с другими газовыми медиаторами – оксидом азота и монооксидом углерода. Ключевые слова: сероводород; диоксид серы; полисульфиды; физиологическое действие; роль в патогенезе заболеваний.

Oleg I. Sukmansky

SULFUR-CONTAINING GASEOUS SIGNALING MOLECULES

Latest data about sulfur-containing gaseous signaling molecules (mediators) –hydrogen sulfide, sulfur dioxide and polysulfides are briefed in this review. Their functional role and involvement in the pathogenesis of diseases are described. The existence of tight connections between three sulfur-containing signaling molecules, that form the united cycle, and also with other gaseous signaling molecules – nitric oxide and carbon monoxide is accentuated.

Key words: hydrogen sulfide; sulfur dioxide; polysulfides; functional action; role in the pathogenesis of diseases.

Odessa State Agrarian University;

The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery

*National Academy of Medical Science of Ukraine, Odessa;
e-mail: suk007@gmail.com*

REFERENCES

1. Sukmansky OI, Reutov VP. Gasotransmitters: physiological role and involvement in the pathogenesis of the diseases. *Uspekhi Fiziol Nauk.* 2016;47(3):30-58. [Russian].
2. Sukmansky OI, Sukmansky IO. Gasotransmitters – a new type of bioregulators (review of literature). *Zh Nat Acad Med Nauk Ukr.* 2014;20(2):153-9. [Ukrainian].
3. Reutov VP. Nitric oxide cycle in the organism of mammals and the principle of cyclicity. *Biochim.* 2002;67(3):353-76. [Russian].
4. Berezovskyi VA, Plotnikova LN. Hydrogen sulfide and its role in the vascular tone regulation. *Med Hydrol Rehabil.* 2012;10(1): 4-10. [Ukrainian].
5. Berezovskyi VA, Plotnikova LN. The role of endogenous hydrogen sulfide in the physiological functions regulation. *Med Hydrol Rehabil.* 2013;11(1): 117-22. [Ukrainian].
6. Miasoedova OA, Korzhov VI. The role of hydrogen sulfide in organism physiological functions realization (review of literature). *Zh Nat Acad Med Nauk Ukr.* 2011;17(3): 191-200. [Russian].
7. Zaichko NV, Melnik AV, Yoltukhivskyy MM et al. Hydrogen sulfide: metabolism, biological and medical role. *Ukr Biochem J.* 2014;86(5): 5-25.
8. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator // *J Neurosci.* 1996.16. (3): P.1066-71.
9. Kimura H. Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2015. 91(4): P. 131-59.
10. Kimura H. Hydrogen sulfide and polysulfides as biological mediators. *Molecules.* - 2014; 19(10): 16146-57.
11. Sukmansky OI, Gozhenko AI, Koliev VI, Sukmansky IO. Aquaporins and salivary glands. *Uspekhi Sovrem Biol.* 2012;132(2): 167-80. [Russian].
12. Sukmansky OI, Sukmansky IO. Aquaporins (water channels): the role in pathology. *Zag Patol Pat Fiziol.* 2012; 7(3): 26-31. [Ukrainian].
13. Streeter E, Ng HH, Hart JL. Hydrogen sulfide as a vasculoprotective factor. *Med Gas Res.* 2013; 3(1): 9.
14. Shibuya N, Kimura H. Production of hydrogen sulfide from d-cysteine and its therapeutic potential. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2013; 4: 87.
15. Huang Y, Tang C, Du J, Jin H. Endogenous sulfur dioxide: A new member of gasotransmitter family in the cardiovascular system. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;8961951.
16. Panthi S, Chung HJ., Jung J, Jeong NY. Physiological importance of hydrogen sulfide: emerging potent neuroprotector and neuromodulator. *Oxid Med Cell Longev.* 2016:9049782.
17. Fukami K, Kawabata A. Hydrogen sulfide and neuronal differentiation: focus on Ca²⁺- channels. *Nitric Oxide.* 2015; 46: 50-4.

18. Nagpure BV, Bian JS. Brain, learning, and memory: role of H₂S in neurodegenerative diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2015; 230: 193-215.
19. Cui Y, Duan X, Li H et al. Hydrogen sulfide ameliorates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats. *Mol Neurobiol.* 2016; 53(6): 3646-57.
20. Zhuang F, Zhou X, Li H et al. Hydrogen sulfide promotes learning and memory and suppresses proinflammatory cytokines in repetitive febrile seizures. *Neuroimmunomodulation.* 2016; 23(5-6): 271-7.
21. Geng Y, Li E, Mu Q et al. Hydrogen sulfide inhalation decreases early blood-brain barrier permeability and brain edema induced by cardiac arrest and resuscitation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35(3): 494-500.
22. Dou Y, Wang Z, Chen G. The role of hydrogen sulfide in stroke. *Med Gas Res.* 2016; 6(2): 79-84.
23. Yang G, Wang R. H₂S and blood vessels: An overview. *Handb Exp Pharmacol.* 2015; 230: 85-110.
24. Yoo D, Jupiter RC, Pankey EA et al. Analysis of cardiovascular responses to the H₂S donors Na₂S and NaHS in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 309(4): H605-14.
25. Materazzi S, Zagli G, Nassini R et al. Vasodilator activity of hydrogen sulfide (H₂S) in human mesenteric arteries. *Microvasc Res.* 2017; 109(1): 38-44.
26. Bełtowski J, Jamroz-Wiśniewska A. Hydrogen sulfide in the adipose tissue - physiology, pathology and a target for pharmacotherapy. *Molecules.* 2016; 22(1): E63.
27. Cacanyiova S., Berenyiova A., Kristek F. The role of hydrogen sulphide in blood pressure regulation. *Physiol Res.* 2016; 65 Suppl 3: S273-89.
28. Nagpure BV, Bian JS. Interaction of hydrogen sulfide with nitric oxide in the cardiovascular system. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 6904327.
29. Katsouda A, Bibli SI, Pyriochou A et al. Regulation and role of endogenously produced hydrogen sulfide in angiogenesis. *Pharmacol Res.* 2016; 113(Pt A): 175-85.
30. Szabo C. Hydrogen sulfide, an enhancer of vascular nitric oxide signaling: mechanisms and implications. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2017; 312(1): C3-15.
31. Kanagy NL, Szabo C, Papapetropoulos A. Vascular biology of hydrogen sulfide. *Am J Physiol, Cell Physiol.* 2017 Feb. 1: 00329.
32. Lin Y, Chen Y, Zhu N et al. Hydrogen sulfide inhibits development of atherosclerosis through up-regulating protein S-nitrosylation. *Biomed Pharmacother.* 2016; 83: 466-76.
33. Xu S, Liu Z, Liu P. Targeting hydrogen sulfide as a promising therapeutic strategy for atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2014; 172(2): 313-7.
34. Brampton J, Aaronson PI. Role of hydrogen sulfide in systemic and pulmonary hypertension: cellular mechanisms and therapeutic implications // *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2016; 14(1): 4-22
35. Wang Z, Kang B, Li W et al. Hydrogen sulfide protects cardiomyocytes against apoptosis in ischemia/reperfusion through MiR-1-regulated histone deacetylase 4 pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 41(1): 10-21.
36. Liu F, Liu GJ, Liu N et al. Effect of hydrogen sulfide on inflammatory cytokines in acute myocardial ischemia injury in rats. *Exp Ther Med.* 2015; 9(3): 1068-74.
37. Xu Y, Dai X, Zhu D et al. An exogenous hydrogen sulphide donor, NaHS, inhibits the apoptosis signaling pathway to exert cardio-protective effects in a rat hemorrhagic shock model. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(6): 6245-54.
38. Sagach VF, Shimanskaya TV, Goshovska YV. Effects of stimulation and blockade of the synthesis of endogenous hydrogen sulfide at myocardial ischemia-reperfusion. *Fiziol Zh.* 2013; 59(4): 8-15. [Ukrainian].
39. Strutynska NA, Dorofeyeva N, Vavilova GL, Sagach VF. Hydrogen sulfide inhibits Ca²⁺- induced mitochondrial permeability transition pore opening in spontaneously hypertensive rats. *Fiziol Zh.* 2013; 59(1): 3-10. [Ukrainian].
40. Strutynska NA, Semenykhina OM, Chorna SV, Vavilova GL, Sagach VF. Hydrogen sulfide inhibits Ca²⁺- induced mitochondrial permeability transition pore opening in adult and old rat heart. *Fiziol Zh.* 2011; 57(6): 3-14. [Ukrainian].
41. Shimanskaya TV, Goshovska YV, Semenykhina OM, Sagach VF. Effect of hydrogen sulfide on isolated rat heart reaction under volume load and ischemia-reperfusion. *Fiziol Zh.* 2012; 58(6): 57-66. [Ukrainian].
42. Strutynska NA, Dorofeyeva NA, Vavilova GL, Sagach VF. Increase in the sensitivity of the mitochondrial permeability transition pore opening to Ca²⁺ in heart of spontaneous hypertensive rat. *Fiziol Zh.* 2012; 58(6): 3-8. [Ukrainian].
43. Semenykhina OM, Strutynska NA, Budko AYU, Vavilova GL, Sagach VF. Effect of hydrogen sulfide donor NaHS on the functional state on the respiratory chain of rat heart mitochondria. *Fiziol Zh.* 2013; 59(2): 9-17. [Ukrainian].
44. Drachuk KO, Kotsiuruba AV, Baziliuk OV, Stepanenko LH, Sagach V.F. Propargylglycine restores endothelium-dependent relaxation of aortic smooth muscles in old rats. *Fiziol Zh.* 2014; 60(4): 3-10. [Ukrainian].
45. Drachuk KO, Dorofeyeva NA, Kotsiuruba AV, Sagach VF. Effect of propargylglycine upon cardiohemodynamics in old rats. *Fiziol Zh.* 2015; 61(4): 35-40. [Ukrainian].
46. Drachuk KO, Kotsiuruba AV, Sagach VF. Donor of hydrogen sulfide NaHS renews the constitutive synthesis of NO and endothelium-dependent relaxation in aorta of old rats. *Fiziol Zh.* 2015; 61(6): 3-10. [Ukrainian].
47. Strutynska NA, Kotsiuruba AV, Budko AYU, Mys LA, Sagach VF. Mitochondrial dysfunction in the aging heart is accompanied by constitutive NO-synthases incoupling on the background of oxidative and nitrosative stress. *Fiziol Zh.* 2016; 62(2): 3-11. [Ukrainian].
48. Emerson M. Hydrogen sulfide and platelets: a possible role in thrombosis. *Handb Exp. Pharmacol.* 2015; 230: 153-62.
49. Li H, Hou X, Ding Y et al. Effects of H₂S on the central regulation of respiration in adult rats. *Neuroreport.* 2014; 25(6): 358-66.
50. Rashid S, Heer JK, Garle MJ et al. Hydrogen sulphide-induced relaxation of porcine peripheral bronchioles. *Br J Pharmacol.* 2013; 168(8): 1902-10.
51. Zhang HX, Liu SJ, Tang X. et al. H₂S attenuates LPS-

- induced acute lung injury by reducing oxidative/nitrative stress and inflammation. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 40(6): 1603-12.
52. Zhang J, Wang X, Chen Y, Yao W. Exhaled hydrogen sulfide predicts airway inflammation phenotype in COPD. *Respir Care*. 2015; 60(2): 251-8.
53. Tian F, Ling Y, Chen Y, Wang Z. Effects of CCK-8 and cystathionine γ -lyase/hydrogen sulfide system on acute lung injury in rats. *Inflammation*. 2017; 40(1): 174-83.
54. Lim E, Mbowe O, Lee AS, Davis J. Effect of environmental exposure to hydrogen sulfide on central nervous system and respiratory function: a systematic review of human studies. *Int J Occup Environ Health*. 2016; 22(1): 80-90.
55. Xu C, Jiang L, Zou Y et al. Involvement of water channel Aquaporin 5 in H₂S-induced pulmonary edema. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017; 49: 202-11.
56. Sukmansky OI, Gorokhivsky VN, Shukhtina IN, Sukmanskyy IO. Gasotransmitter hydrogen sulfide and digestive system. *Visnyk Stomatol*. 2015; (3): 89-92. [Russian].
57. Cao X, Bian JS. The role of hydrogen sulfide in renal system. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 385.
58. Feliers D, Lee HJ, Kasinath BS. Hydrogen sulfide in renal physiology and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2016; 25(13): 720-31.
59. Fernandes VS, Hernández M. The role of nitric oxide and hydrogen sulfide in urinary tract function. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016; 119 Suppl 3: 34-41.
60. Nevoral J, Žalmanová T, Zámotná K. et al. Endogenously produced hydrogen sulfide is involved in porcine oocyte maturation in vitro. *Nitric Oxide*. 2015; 51: 24-35.
61. Krejčova T, Smelcova M, Petr J. et al. Hydrogen sulfide donor protects porcine oocytes against aging and improves the developmental potential of aged porcine oocytes. *PLoS One*. 2015; 10(1): e0116964.
62. Liu W, Xu C, You X. et al. Hydrogen sulfide delays LPS-induced preterm birth in mice via anti-inflammatory pathways. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0152838.
63. Sun Q, Huang J, Yue YJ et al. Hydrogen sulfide facilitates vaginal lubrication by activation of epithelial ATP-sensitive K(+) channels and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J Sex Med*. 2016; 13(5): 798-807.
64. Aydinoglu F, Ogulener N. Characterization of relaxant mechanism of H₂S in mouse corpus cavernosum. *Clin. Exp. Pharmacol Physiol*. 2016; 43(4): P. 503-11.
65. Zhao Y, Zhang WD, Liu XQ et al. Hydrogen sulfide and/or ammonia reduces spermatozoa motility through AMPK/AKT related pathways. *Sci Rep*. 2016 Nov.24.- 6:37884.
66. Mani S, Cao W, Wu L, Wang R. Hydrogen sulfide and the liver. *Nitric oxide*. 2014; 41: 62-71.
67. Yuan Y, Zheng J, Zhao T. et al. Hydrogen sulfide alleviates uranium-induced acute hepatotoxicity in rats: Role of antioxidant and antiapoptotic signaling. *Environ Toxicol*. 2017; 32(2): 581-93.
68. Yanchuk PI, Slobodiansky LA. The role of hydrogen sulfide in regulation of circulation blood liver. *Fiziol Zh*. 2015;61(3):28-34. [Ukrainian].
69. Wang XB, Du JB, Cui H. Sulfur dioxide, a double-faced molecule in mammals. *Life Sci*. 2014; 98(2): P. 63-7.
70. Du SX, Du JB, Tang CS. Advances in study of physiologic effects of endogenous sulfur dioxide and its derivatives. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2006; 38(3): 331-4.
71. Du SX, Jin HF, Bu DF et al. Endogenously generated sulfur dioxide and its vasorelaxant effect in rats // *Acta Pharmacol Sin*. 2008; 29(8): 923-30.
72. Tian H. Advances in the study on endogenous sulfur dioxide in the cardiovascular system. *Chin Med J (Engl)*. -2014; 127(21): 3803-7.
73. Liu J, Huang Y, Chen S et al. Role of endogenous sulfur dioxide in regulating vascular structural remodeling in hypertension. *Oxid Med Cell Longev*. 2016 Sep.18: 4529060.
74. Huang XL, Liu Y, Zhou JL et al. Role of sulfur dioxide in acute lung injury following limb ischemia/reperfusion in rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2013; 27; 8: 389-97.
75. Luo L, Liu D, Tang C et al. Sulfur dioxide upregulates the inhibited endogenous hydrogen sulfide pathway in rats with pulmonary hypertension induced by high pulmonary blood flow *Biochem Biophys Res Commun*.- 2013; 433(4): 519-25.
76. Lu W, Sun Y, Tang C et al. Sulfur dioxide derivatives improve the vasorelaxation in the spontaneously hypertensive rat by enhancing the vasorelaxant response to nitric oxide. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012; 237(7): 867-72.
77. Yu W, Liu D, Liang C et al. Sulfur dioxide protects against collagen accumulation in pulmonary artery in association with downregulation of the transforming growth factor β 1/Smad pathway in pulmonary hypertensive rats. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(10): e003910.
78. Li Z, Huang Y, Du J. et al. Endogenous sulfur dioxide inhibits vascular calcification in association with the TGF- β /Smad signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3): 266.
79. Chen S, Zheng S, Liu Z et al. Endogenous sulfur dioxide protects against oleic acid-induced acute lung injury in association with inhibition of oxidative stress in rats. *Lab Invest*. 2015; 95(2): 142-56.
80. DeLeon ER, Gao Y, Huang E, Olson KR. Garlic oil polysulfides: H₂S- and O₂-independent prooxidants in buffer and antioxidants in cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016; 310(11): R1212-25.
81. Olson KR, Gao Y, DeLeon ER et al. Catalase as a sulfide-sulfur oxido-reductase: An ancient (and modern?) regulator of reactive sulfur species (RSS). *Redox Biol*. 2017; 12: 325-39.
82. Chen S, Du J, Liang Y et al. Sulfur dioxide inhibits excessively activated endoplasmic reticulum stress in rats with myocardial injury. *Heart Vessels*. 2012; 27(5): 505-16.
83. Chen Q, Zhang L, Chen S et al. Downregulated endogenous sulfur dioxide/aspartate aminotransferase pathway is involved in angiotensin II-stimulated cardiomyocyte autophagy and myocardial hypertrophy in mice. *Int J Cardiol*. 2016; 225: 392-401.
84. Li W, Tang C, Jin H, Du J. Regulatory effects of sulfur dioxide on the development of atherosclerotic lesions and vascular hydrogen sulfide in atherosclerotic rats. *Atherosclerosis*. 2011; 215(2): 323-30.
85. Liu D, Huang Y, Bu D et al. Sulfur dioxide inhibits vascular

- smooth muscle cell proliferation via suppressing the Erk/ MAP kinase pathway mediated by cAMP/PKA signaling. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1251.
86. Han Y, Yi W, Qin J et al. Dose-dependent effect of sulfur dioxide on brain damage induced by recurrent febrile seizures in rats. *Neurosci Lett.* 2014; 563: 149-54.
87. Kimura Y, Mikami Y, Osumi K et al. Polysulfides are possible H₂S-derived signaling molecules in rat brain // *FASEB J.* -2013; 27(6): 2451-57.
88. Huang Y, Yu F, Wang J, Chen L. Near-infrared fluorescence probe for in situ detection of superoxide anion and hydrogen polysulfides in mitochondrial oxidative stress. *Anal Chem.* 2016; 88(7): 4122-9.
89. Cortese-Krott MM, Kuhnle GG, Dyson A et al. Key bioactive reaction products of the NO/H₂S interaction are S/N-hybrid species, polysulfides, and nitroxyl. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112(34): E4651-60.
90. Kimura H. Hydrogen polysulfide (H₂Sn) signaling along with hydrogen sulfide (H₂S) and nitric oxide (NO). *J Neural Transm (Vienna).* 2016; 123(11): 1235-45.
91. Kimura Y, Toyofuku Y, Koike S et al. Identification of H₂S₃ and H₂S produced by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase in the brain. *Sci Rep.* 2015; 5: 14774.
92. Koike S, Ogasawara Y. Sulfur atom in its bound state is a unique element involved in physiological functions in mammals. *Molecules.* 2016; 21(12): E1753.
93. Bradley JM, Organ CL, Lefer DJ. Garlic-derived organic polysulfides and myocardial protection. *J Nutr.* 2016; 146(2): 403S-9S.
94. Koike S, Ogasawara Y, Shibuya N et al. Polysulfide exerts a protective effect against cytotoxicity caused by t-butylhydroperoxide through Nrf2 signaling in neuroblastoma cells. *FEBS Lett.* 2013; 587(21): 3548-55.
95. Hatakeyama Y, Takahashi K, Tominaga M et al. Polysulfide evokes acute pain through the activation of nociceptive TRPA1 in mouse sensory neurons. *Mol Pain.* 2015; 11: 24.
96. Yuan S, Pardue S, Shen X et al. Hydrogen sulfide metabolism regulates endothelial solute barrier function. *Redox Biol.* 2016; 9: 157-66.
97. Delgermurun D, Yamaguchi S, Ichii O et al. Hydrogen sulfide activates TRPA1 and releases 5-HT from epithelial cells of the chicken thoracic aorta. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2016; 187: 43-9.
98. Bełtowski J, Jamroz-Wiśniewska A. Hydrogen sulfide and endothelium-dependent vasorelaxation. *Molecules.* 2014; 19(12): 21183-99.
99. Cortese-Krott MM, Pullmann D, Feelisch M. Nitrosopersulfide (SSNO-) targets the Keap-1/Nrf2 redox system. *Pharmacol Res.* 2016; 113(Pt A): 490-9.
100. Predmore BL, Kondo K, Bhushan S et al. The polysulfide diallyl trisulfide protects the ischemic myocardium by preservation of endogenous hydrogen sulfide and increasing nitric oxide bioavailability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302(11): H2410-18.

*Матеріал надійшов
до редакції 12.06.2017*