

Статеві особливості впливу сірководню на перебіг ішемії-реперфузії в міокарді щурів

А.В. Мельник, Н.В. Заїчко, О.А. Ходаківський, О.В. Ходаківська

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; e-mail: anderneting@gmail.com

Досліджено зміни показників кардіогемодинаміки на тлі ішемії-реперфузії у 40 самців та самиць білих щурів та їх зв'язок з вмістом сірководню (H_2S) в сироватці крові. На моделі ішемії-реперфузії оцінені параметри серцевої гемодинаміки (коефіцієнт мікроциркуляції, насичення киснем лівого шлуночка, тиск у правому та лівому шлуночках) та вміст сірководню в сироватці крові. Встановлено, що у самців вихідні значення коефіцієнта мікроциркуляції лівого шлуночка та вміст H_2S у сироватці крові вірогідно менші (на 9-18%), ніж у самиць. За умов експериментальної оклюзії лівої коронарної артерії реєстрували зменшення вмісту H_2S в сироватці крові (у самців – на 64,5%, у самиць – на 51,1%), що супроводжувалося пригніченням мікроциркуляції та кисневого забезпечення кардіоміоцитів лівого шлуночка (зменшувалися коефіцієнт мікроциркуляції та сатурація киснем), послабленням його скоротливої здатності та порушенням внутрішньошлуночкової гемодинаміки (знижувався тиск у лівому та правому шлуночках). Вказані зміни були більш істотними у самців, ніж у самиць. Реперфузія вінцевої судини у тварин обох статей не викликала повного відновлення вмісту H_2S в сироватці крові та показників кардіогемодинаміки до вихідних значень, що свідчить про формування синдрому невідновленого вінцевого кровообігу. Введення $NaHS$ не тільки перешкоджало розвитку ішемії серцевого м'яза, а й сприяло більш повноцінній реканалізації за рахунок покращення ефективної перфузії як у самців, так і у самиць. Вміст H_2S в сироватці крові виявляв прямі кореляційні зв'язки з коефіцієнтом мікроциркуляції, сатурацією кисню лівого шлуночка, тиском у правому та лівому шлуночках (у самців $r=0,54-0,62$; у самиць $r=0,60-0,70$). Отримані результати свідчать про важливу роль системи H_2S у регуляції мікроциркуляції та кардіогемодинаміки у самців та самиць щурів на тлі ішемії-реперфузії.

Ключові слова: сірководень; кардіогемодинаміка; ішемія-реперфузія; статі.

ВСТУП

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є найбільш частою причиною смертності серед чоловіків і жінок [1]. Епідеміологічні дослідження показали, що жінки в передменопаузі мають менший ризик ІХС порівняно з чоловіками того самого віку, тоді як частота розвитку цієї патології значно зростає після настання менопаузи [1, 2]. Експериментальні дослідження надали додаткові докази існування статевих відмінностей в толерантності міокарда до ураження за умов ішемії-реперфузії. Показано, що міокард дорослих самиць щурів більш стійкий до ішемічно-реперфузійного пошкодження, ніж у самців [3]. Вказані ген-

дерні відмінності до певною мірою пов'язують з різними біологічними ефектами статевих гормонів: естрадіол посилює утворення вазодилататорів, зменшує активність процесів вільнорадикального окиснення, має антиапоптотичні та протизапальні ефекти, тоді як тестостерон індукує вазоконстрикцію, активує процеси пероксидації ліпідів та протеїнів, має проапоптотичну дію [4].

Нині все більшу увагу приділяють вивченню біологічно активної молекули H_2S , яка регулює скоротливість міокарда, тонус судин, виконує функції антиоксиданта, виявляє антиапоптотичні та протизапальні властивості, пригнічує кальційіндуковане відкривання мітохондріальної пори, стимулює активність

конститутивної NO-синтази [5-8]. Донори H_2S ($NaHS$) здійснюють кардіопротективний ефект за умов експериментальної ішемії-реперфузії міокарда [9]. Проте питання щодо особливостей динаміки вмісту H_2S в крові на тлі ішемії-реперфузії міокарда та терапевтичної ефективності донорів екзогенного H_2S у особин різної статі залишається невизначеним.

Мета нашої роботи – оцінити динаміку вмісту H_2S в крові та кардіопротективний ефект його донора за умов ішемії-реперфузії міокарда у щурів різної статі.

МЕТОДИКА

Досліди проводили на 40 статевозрілих (7-8 міс) білих лабораторних щурах обох статей масою 220-280 г. Тварини перебували в стандартних умовах з природним світловим режимом день/ніч, воду і корм отримували *ad libitum*. У роботі дотримувалися загальних етичних принципів на тваринах відповідно з Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001) та «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Гостру постреперфузійну міокардіальну ішемію у щурів моделювали за рахунок 30-хвилинної оборотної оклюзії лівої коронарної артерії на рівні нижнього краю *angicula sinistra* [10]. Цей стан екстраполює клінічну картину після реканалізації інфарктзалежної судини (тромболізис, стентування, балонна ангіопластика). Інтубацію здійснювали неонатологічним ларингоскопом із прямим клинком, модифікованим для пащі щурів. ШВЛ забезпечувалася за допомогою неонатологічного мішка Амбу («Flexicare», Великобританія), сумішшю чистого кисню з повітрям (фракція кисню в суміші, $FiO_2=0,9$) [11].

Як функціональні маркери мікроциркуляторного статусу міокарда лівого шлуночка (ЛШ) щурів ми обрали коефіцієнт мікроциркуляції (КМ, ум.од.) та ступінь насичення в

ньому крові киснем (SaO_2 , %), які реєстрували на 3 мм дистальніше від місця оклюзії-реперфузії за допомогою лазернодоплерографічного та пульсоксиметричного модулів ВІОРАС (США). Критеріями внутрішньошлуночкової гемодинаміки були зміни тиску у лівому (ТЛШ, мм рт.ст.) та правому шлуночках (ТПШ, мм водн.ст.), які оцінювали за допомогою датчика Pressure Transducer гемодинамічного модуля ВІОРАС (США) [12]. Досліджувані параметри реєстрували тричі у кожній дослідній групі: вихідні дані після їх стабілізації, лігування судини (ішемія) та через 1 год на тлі реперфузії.

Донор сірководню - $NaHS$ застосовували в дозі 3 мг/кг, що відповідає $1/20 LD_{50}$ [13]. Його введення розпочинали за 15 хв до ішемії, і воно тривало впродовж 1 год після реперфузії, коли в останнє реєстрували необхідні гемодинамічні параметри. Тварини контрольної групи отримували 0,9%-й розчин $NaCl$ об'ємом 2 мл/кг. Досліджувані речовини ($NaHS$ та $NaCl$) вводили інфузійно внутрішньовенно, у попередньо катетеризовану стегнову вену на боці вимірювання ТЛШ за допомогою інфузоматної системи В. Braun McGaw (Німеччина).

Сироватку отримували центрифугуванням крові при 1500 об/хв протягом 20 хв і зразу ж використовували для аналізу. Вміст H_2S у сироватці визначали за реакцією утворення тіоніну з використанням *n*-фенілендіаміну [14]. В пробірку з 0,5 мл 1%-го розчину ацетату цинку додавали 0,1 мл сироватки крові, 2,5 мл дистильованої води та перемішували. Потім вносили 0,5 мл 50 ммоль/л водного розчину гідрохлориду *n*-фенілендіаміну, 0,4 мл 30 ммоль/л розчину $FeCl_3$ в 1,2 ммоль/л HCl . Інкубували 5 хв при кімнатній температурі, після чого додавали 1 мл 20%-ї трихлороцтової кислоти для осадження протеїнів. Центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Вимірювали оптичну щільність надосадової рідини на фотоколориметрі при довжині хвилі 590 нм у кюветі на 1,0 см щодо контролю на реактиви (замість сироватки крові брали 0,1 мл

розчину альбуміну з концентрацією 75 г/л).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890). Результати представляли у вигляді середнього арифметичного та середньої помилки середнього ($M \pm m$). Достовірність різниці між показниками оцінювали за параметричним критерієм *t* Стьюдента (при нормальному розподілі) та непараметричним *U*-критерієм Манна-Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Для оцінки зв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз за Пірсоном. Вірогідними вважали результати при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Передусім оцінювали зміни показників мікроциркуляції та тиску в порожнинах серця у самців та самиць щурів на тлі ішемії-реперфузії і за умов застосування донора H_2S (табл. 1). Виявилося, що вихідні показники кардіогемодинаміки вірогідно не відрізнялися у тварин різної статі, за винятком КМ, значення якого у самців вірогідно менше на 8,82% ($P < 0,05$), ніж у самиць. За умов ішемії серця знижувалися функціональні показники у тварин обох статей, причому у самців вказані зміни були більш виразними. Лігування у них лівої коронарної артерії викликало зменшення КМ, $СаО_2$, ТЛШ та ТПШ на 92,0; 38,8; 61,5 та 48,3% ($P < 0,05$) відповідно, тоді як у самиць зміни були менш вираженими і становили 85,7; 29,0; 52,5 та 34,3% ($P < 0,05$) відносно вихідних значень. Отже, на тлі ішемії між самцями і самицями з'являлися вірогідні відмінності за значеннями $СаО_2$, ТЛШ та ТПШ і поглиблювалися вони для КМ. Застосування донора H_2S запобігало зниженню показників кардіогемодинаміки на тлі ішемії: зменшення КМ, $СаО_2$, ТЛШ та ТПШ у самців становило 52,8; 19,7; 29,0 та 14,7% ($P < 0,05$) відповідно, а у самиць – 43,9;

18,4; 17,4 та 8,38% ($P < 0,05$) відносно вихідних значень.

Через одну годину на тлі реперфузії реєстрували зростання функціональних показників кардіогемодинаміки, однак вони не сягали вихідних значень: КМ, $СаО_2$, ТЛШ та ТПШ у самців збільшувалися в 5,0; 1,25; 1,34 та 1,29 рази ($P < 0,05$), а у самиць – в 3,90; 1,19; 1,19 та 1,13 рази ($P < 0,05$) відносно таких на тлі ішемії. За цих умов зберігалися статеві відмінності між досліджуваними показниками. Використання $NaHS$ супроводжувалося більш вираженим покращенням мікроциркуляції та тиску в порожнинах серця на тлі реперфузії: значення КМ, $СаО_2$, ТЛШ та ТПШ у самців більші в 2,27; 1,21; 1,57 та 1,43 рази ($P < 0,05$), а у самиць – в 1,66; 1,17; 1,58 та 1,33 рази ($P < 0,05$) відносно таких у контрольній групі.

Надалі була оцінена динаміка вмісту H_2S в сироватці крові на тлі ішемії-реперфузії та за умов застосування $NaHS$ (табл. 2). Виявилося, що вихідні значення H_2S в сироватці крові у самців були вірогідно меншими на 17,8% ($P < 0,05$), ніж у самиць. На тлі ішемії міокарда реєстрували зменшення цього показника в сироватці крові у самців на 64,5% ($P < 0,05$), а у самиць – на 51,1% ($P < 0,05$). За цих умов реєстрували посилення статевих відмінностей у концентраціях H_2S порівняно з вихідним значенням: у самців його вміст на 40,3% менший ($P < 0,05$), ніж у самиць. У разі застосування $NaHS$ на тлі ішемії відмічалось менш виражене зниження вмісту H_2S в сироватці крові: у самців – на 47,7% ($P < 0,05$), а у самиць – на 43,7% ($P < 0,05$) відносно вихідних значень.

На першу годину після початку реперфузії вміст H_2S зростав у сироватці крові у самців на 31,6% ($P < 0,05$), а у самиць – на 39,4% ($P < 0,05$) відносно такого на тлі ішемії. Водночас використання $NaHS$ за умов реперфузії супроводжувалося істотним збільшенням вмісту H_2S у сироватці крові у самців – на 40,6% ($P < 0,05$), а у самиць – на 49,5% ($P < 0,05$) щодо значень при ішемії.

Кореляційний аналіз надав вагомі докази причетності системи H_2S до порушень мікроциркуляції та кардіогемодинаміки у самців та самиць щурів на тлі ішемії-реперфузії. З'ясувалося, що вміст H_2S в сироватці крові виявляв прямі асоціативні зв'язки з КМ, SaO_2 , ТЛШ та ТПШ (у самців $r=0,54-0,62$; у самиць $r=0,60-0,70$, $P<0,05$), причому у самиць вони сильніші.

Таким чином, проведені дослідження засвідчили, що ішемія міокарда на тлі оклюзії

лівої коронарної артерії у щурів супроводжувалася зменшенням вмісту H_2S в сироватці крові, що асоціювалось з пригніченням мікроциркуляції та кисневого забезпечення кардіоміоцитів ЛШ (зменшувалися КМ та SaO_2), послабленням його скоротливої здатності та порушенням внутрішньошлуночкової гемодинаміки (знижувалися ТЛШ та ТПШ). Реперфузія вінцевої судини у тварин не викликала повного відновлення вмісту H_2S в сироватці крові та показників кардіогемо-

Таблиця 1. Вплив NaHS на показники мікроциркуляції в міокарді лівого шлуночка та тиску в порожнинах серця у самців та самиць щурів за умов ішемії-реперфузії (M±m, n=10)

Групи тварин	Самці			Самиці		
	Вихідні значення	Ішемія	Реперфузія	Вихідні значення	Ішемія	Реперфузія
Коефіцієнт мікроциркуляції, ум.од.						
Ішемія-реперфузія (контроль)	3977± 25,1	313± 22,3**	1577± 54,1**, ***	4362± 35,0****	625± 16,5**, ***	2405± 54,4**, *** ****
Ішемія-реперфузія і NaHS	3975± 21,6	1877± 24,7*, **	3583± 64,3*, **, ***	4457± 44,3****	2496± 52,9*, **, ****	3994± 42,9*, **, *** ****
Сатурація крові киснем, %						
Ішемія-реперфузія (контроль)	98,7± 0,13	60,4± 1,54**	75,2± 0,94**, ***	98,2± 0,28	69,7± 0,98**, *** ****	82,7± 0,80**, *** ****
Ішемія-реперфузія і NaHS	98,1± 0,23	78,8± 1,30*, **	91,1± 0,51*, **, ***	98,2± 0,17	80,1± 1,47*, **, ****	97,0± 0,36*, **, *** ****
Тиск у лівому шлуночку, мм рт.ст						
Ішемія-реперфузія (контроль)	145± 1,56	55,9± 4,82**	74,7± 1,56**, ***	146± 1,90	69,4± 1,46**, *** ****	82,5± 1,27**, *** ****
Ішемія-реперфузія і NaHS	145± 1,69	103± 1,50*, **	117±1,04*, **, ***	144± 1,34	119± 1,26*, **, ****	130± 1,33*, **, *** ****
Тиск у правому шлуночку, мм водн.ст.						
Ішемія-реперфузія (контроль)	79,8± 0,27	41,3± 0,56**	53,2± 0,52**, ***	81,7± 0,98	53,7± 0,81**, *** ****	60,9± 0,90**, *** ****
Ішемія-реперфузія і NaHS	82,6± 0,64	70,5± 0,66*, **	76,3± 0,55*, **, ***	83,5± 0,49	76,5± 0,63*, **, ****	81,1± 0,58*, **, *** ****

* $P<0,05$ відносно контролю; ** $P<0,05$ відносно вихідних значень в межах групи; *** $P<0,05$ відносно рівня на тлі ішемії в межах групи; **** $P<0,05$ між самцями та самицями.

Таблиця 2. Вплив NaHS на вміст H₂S (мкмоль/л) в сироватці крові у самців та самиць щурів за умов ішемії-реперфузії (M±m, n=10)

Групи тварин	Самці			Самки		
	Вихідні значення	Ішемія	Реперфузія	Вихідні значення	Ішемія	Реперфузія
Ішемія-реперфузія (контроль)	80,2± 2,54	28,5± 2,02**	37,5± 2,94**, ***	97,6± 2,21****	47,7± 2,51**, ****	66,5± 2,36**, ****
Ішемія-реперфузія і NaHS	85,0± 2,70	44,5± 2,72*, **	62,6± 3,92*, **, ***	102± 3,11****	57,6± 2,86*, **, ****	86,1± 2,20*, **, ****

*P<0,05 відносно контролю; **P<0,05 відносно вихідних значень в межах групи; ***P<0,05 відносно рівня на тлі ішемії в межах групи; ****P<0,05 між самцями та самицями.

динаміки до вихідних значень, що свідчить про формування синдрому невідновленого вінцевого кровообігу (no-reflow). Отже, пошкодження міокарда на тлі ішемії та наступної реперфузії певною мірою можна пояснити зменшенням вмісту H₂S у сироватці. Отримані результати знаходять своє підтвердження в літературі. Показано, що на тлі ішемії серця в кардіоміоцитах зменшується експресія цистатіонін-γ-ліази (основного ензиму, який каталізує синтез H₂S) та продукція H₂S [15]. Водночас після реперфузії зростала експресія цистатіонін-γ-ліази та синтез H₂S в кардіоміоцитах [16]. Пошкодження серця на тлі дефіциту H₂S за умов ішемії опосередковується через різноманітні механізми: 1) розвиток оксидативного стресу та запалення; 2) активацію апоптозу кардіоміоцитів; 3) спазм коронарних артерій [17, 18].

Нами показано, що оклюзія лівої коронарної артерії у самців мала більш важкий перебіг, а реканалізація інфарктзалежної судини відбувалася менш повноцінно, ніж у самиць. Це можна пояснити різноспрямованою дією статевих гормонів: естрадіолу властива кардіопротекторна дія, тоді як ефекти тестостерону є протилежними [4]. Не виключено, що однією із причин статевих відмінностей резистентності міокарда до пошкодження на тлі ішемії-реперфузії є особливості системи H₂S у самців і самиць. Так, більш високі вихідні значення вмісту H₂S в крові самиць щурів та

менше його зниження на тлі лігування лівої коронарної артерії є важливим чинником більшої опірності міокарда тварин цієї статі до пошкодження порівняно з самцями.

Введення NaHS не тільки перешкоджало розвитку ішемії серцевого м'яза, а й сприяло більш повноцінній реканалізації за рахунок покращення ефективної перфузії, що може бути одним із механізмів його коронарогенної кардіопротективної активності. Такий ефект NaHS на тлі ішемії-реперфузії констатується в низці досліджень [17-20]. Здатність його зменшувати розмір інфаркту міокарда пов'язують з антиапоптотичною активністю, яка реалізується через пригнічення активності каспази-3, кальциневрину та зменшення експресії Fas та FasL [17]. Разом з цим показано, що NaHS викликає інгібування оксидативного стресу через активацію супероксиддисмутази, індукцію експресії eNOS та продукцію NO. Також донори H₂S через стимуляцію K_{ATP}-каналів викликають розслаблення гладеньких м'язів судин і покращують кровопостачання міокарда за умов ішемії-реперфузії [18].

За результатами досліджень з'ясувалося, що кардіопротективний ефект донора H₂S збігається у самців та самиць. Це є перспективним напрямком для подальших досліджень щодо використання препаратів, які впливають на систему H₂S, для корекції пошкоджень міокарда при патологіях серцево-судинної системи у осіб різної статі.

ВИСНОВКИ

1. У самців вихідні значення H_2S в сироватці крові є вірогідно меншими на 17,8%, що асоціюється з меншим показником КМ (на 8,82%) порівняно з самицями.

2. На тлі оклюзії лівої коронарної артерії зменшується вміст H_2S в сироватці крові у самців на 64,5%, а у самиць – на 51,1% відносно вихідних значень. Разом з цим у тварин обох статей реєструється вірогідне зниження показників кардіогемодинаміки КМ, $СаО_2$, ТЛШ та ТПШ порівняно з вихідними значеннями. Ступінь погіршення функціональних параметрів у самців був достовірно глибшим, а ішемія проходила важче, ніж у самиць.

3. Реперфузія вінцевої артерії у тварин обох статей не нормалізувала вміст H_2S у сироватці крові та повністю не відновлювала показники кардіогемодинаміки до вихідних значень. На тлі реперфузії у самців відновлення функціональних показників відбувалося більш повільно, ніж у самиць.

4. Введення NaHS практично однаковою мірою стримувало розвиток мікроциркуляторних та гемодинамічних зрушень у шлуночках серця на момент коронарооклюзії та сприяло більш повноцінній реканалізації, ніж в контрольній групі.

The authors 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.

А.В. Мельник, Н.В. Заїчко, А.А. Ходаковський, О.В. Ходаковская

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ СЕРОВОДОРОДА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ В МИОКАРДЕ КРЫС

Исследованы изменения показателей кардиогемодинамики на фоне ишемии-реперфузии у 40 самцов и самок белых крыс и их связь с концентрацией сероводорода (H_2S) в сыворотке крови. На модели ишемии-реперфузии оценены параметры сердечной гемодинамики (коэффици-

циент микроциркуляции, насыщение кислородом левого желудочка, давление в правом и левом желудочках) и содержание H_2S в сыворотке крови. Установлено, что у самцов исходные значения коэффициента микроциркуляции левого желудочка и содержания H_2S в сыворотке крови достоверно меньше (на 9-18%), чем у самок. В условиях экспериментальной окклюзии левой коронарной артерии регистрировали снижение уровня H_2S в сыворотке крови (у самцов – на 64,5%, у самок – на 51,1%), что сопровождалось угнетением микроциркуляции и кислородного обеспечения кардиомиоцитов левого желудочка (уменьшались коэффициент микроциркуляции и сатурация кислородом), ослаблением его сократительной способности и нарушением внутривентрикулярной гемодинамики (снижались давление в левом и правом желудочках). Указанные изменения были более выразительными у самцов, чем у самок. Реперфузия коронарного сосуда у животных обоего пола не вызывала полного восстановления содержания H_2S в сыворотке крови и показателя кардиогемодинамики к исходным значениям, что свидетельствует о формировании синдрома невозобновленного коронарного кровообращения. Введение NaHS не только препятствовало развитию ишемии сердечной мышцы, но и способствовало более полноценной реканализации за счет улучшения эффективной перфузии как у самцов, так и у самок. Корреляционный анализ показал, что уровень H_2S в сыворотке крови выявлял прямые связи с коэффициентом микроциркуляции, сатурацией кислорода левого желудочка, давлением в правом и левом желудочках (у самцов $r = 0,54-0,62$, у самок $r = 0,60-0,70$). Полученные данные свидетельствуют о важной роли системы H_2S в регуляции микроциркуляции и кардиогемодинамики у самцов и самок крыс на фоне ишемии-реперфузии.
Ключевые слова: сероводород; кардиогемодинамика; ишемия-реперфузия; пол.

A.V. Melnyk, N.V. Zaichko, O.A. Khodakovskiy, O.V. Khodakovska

SEX CHARACTERISTICS OF HYDROGEN SULFIDE INFLUENCE ON ISCHEMIA-REPERFUSION IN MIOCARDIUM OF RATS

The changes of cardiac hemodynamics against the background of ischemia-reperfusion in 40 male and female white rats and their relationship to the level of hydrogen sulfide (H_2S) in the blood serum of rats are studied. In the model of ischemia-reperfusion we evaluated the parameters of cardiac hemodynamics (microcirculation coefficient, left ventricle oxygen saturation, pressure in right and left ventricle) and content of hydrogen sulfide in the blood serum. It was found that in males background level of microcirculation ratio in the left ventricle and the content of H_2S in the blood serum is significantly lower (by 9-18%) than females. Under experimental occlusion of left coronary artery H_2S level reduce in blood serum is registered (in males by 64.5%, in females by 51.1%), which is accompanied by inhibition of microcirculation and oxygen

supply of cardiomyocytes of the left ventricle (microcirculation rate and oxygen saturation are reduced), by weakening of its contractive capacity and violation of intraventricular hemodynamics (pressure is reduced in left and right ventricle). These changes were more pronounced in males than in females. Reperfusion of coronary vessels in animals of both sexes did not cause total recovery of H₂S content in serum and cardiac hemodynamics indicators to background levels, indicating the formation of unrestored coronary circulation syndrome. Infusion of NaHS not only prevented ischemia of heart muscle, but also contributed to a more complete recanalization by improving effective perfusion in both males and females. Correlative analysis showed that H₂S level in blood serum reveals direct links with microcirculation coefficient, left ventricle oxygen saturation, pressure in right and left ventricle (in males $r = 0.54-0.62$; in females $r = 0.60-0.70$). These data suggest an important role of H₂S system in the regulation of microcirculation and cardiac hemodynamics in male and female rats on background of ischemia-reperfusion. Key words: hydrogen sulfide, cardiac hemodynamics, ischemia-reperfusion, sex.

Vinnitsa National Pirogov Medical University; e-mail: anderneting@gmail.com

REFERENCES

1. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Hetzer R. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. *Circ J*. 2010 Jul; 74(7): 1265-73.
2. Ostadal B, Ostadal P. Sex-based differences in cardiac ischaemic injury and protection: therapeutic implications. *Br J Pharmacol*. 2014 Feb; 171(3): 541-54.
3. Bouma W, Noma M, Kanemoto S, Matsubara M, Leshnowar BG, Hinmon R, et al. Sex-related resistance to myocardial ischemia-reperfusion injury is associated with high constitutive ARC expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 May; 298(5): 1510-7.
4. Bhupathy P, Haines CD, Leinwand LA. Influence of sex hormones and phytoestrogens on heart disease in men and women. *Womens Health (Lond)*. 2010 Jan; 6(1): 77-95.
5. Kimura H. Production and physiological effects of hydrogen sulfide. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Feb; 20(5): 783-93.
6. 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].
7. Mys LA, Budko AY, Strutynska NA, Sagach VF. Pyridoxal-5-phosphate restores hydrogen sulfide synthesis and redox state of heart and blood vessels tissue in old animals. *Fiziol Zh*. 2017; 63(1): 3-9. [Ukrainian].
8. Mys LA, Strutynska NA, Strutynskiy VR, Sagach VF. Activation of endogenous hydrogen sulfide synthesis inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and restores constitutive no-synthase coupling in old rat heart. *Fiziol Zh*. 2017; 63(3): 16-23. [Ukrainian].
9. Calvert JW, Coetzee WA, Lefer DJ. Novel Insights Into Hydrogen Sulfide-Mediated Cytoprotection. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2010 May; 12(10): 1203-17.
10. Galenko-Yaroshevsky PA, Gatsura VV. Search methods and pre-clinical studies of the specific activity of potential cardiovascular drugs. Krasnodar: Education-South, 2005. [Russian].
11. Petryk IO. Monitoring of cardioprotective effect of derivative 3,2'-spiro-pyrrohol-2-oxindole, compound R-86 in the course of model cardiac ischemia when different drug administration is used. Reports of Vinnitsia National Medical University. 2014; 2(18): 441-4. [Ukrainian].
12. Khodakivskiy OA. Experimental investigation of influence of ademol (compound UK-1) to coronary and systemic hemodynamic under narcosis condition. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2011; 1(16): 7-9. [Ukrainian].
13. Voloshchuk NI, Taran IV. Acute toxicity of hydrogen sulfide and its influence on the antiinflammatory effect of diclophenac in experiment. *Medical and clinical chemistry*. 2011; 13(4): 88-90. [Ukrainian].
14. Zaichko NV, Pentiuk NO, Pentiuk LO, Melnyk AV, Andrushko II. Determination of hydrogen sulfide in blood serum. *Bulletin of scientific research*, 2009; 1(59), 29-32. [Ukrainian].
15. Bian JS, Yong QC, Pan TT, Feng ZN, Ali MY, Zhou S, et al. Role of hydrogen sulfide in the cardioprotection caused by ischemic preconditioning in the rat heart and cardiac myocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Feb; 316(2): 670-8.
16. Yong QC, Lee SW, Foo CS, Neo KL, Chen X, Bian JS. Endogenous hydrogen sulphide mediates the cardioprotection induced by ischemic postconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Sep; 295(3): 1330-40.
17. Yao X, Tan G, He C, Gao Y, Pan S, Jiang H, et al. Hydrogen sulfide protects cardiomyocytes from myocardial ischemia-reperfusion injury by enhancing phosphorylation of apoptosis repressor with caspase recruitment domain. *Tohoku J Exp Med*. 2012 Mar; 226(4): 275-85.
18. Andreadou I, Iliodromitis EK, Rassaf T, Schulz R, Papapetropoulos A, Ferdinandy P. The role of gasotransmitters NO, H₂S and CO in myocardial ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning and remote conditioning. *Br J Pharmacol*. 2015 Mar; 172(6): 1587-606.
19. Hu LF, Li Y, Neo KL, Yong QC, Lee SW, Tan BK, et al. Hydrogen sulfide regulates Na⁺/H⁺ exchanger activity via stimulation of phosphoinositide 3-kinase/Akt and protein kinase G pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011 Nov; 339(2): 726-35.
20. 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].

Матеріал надійшов до редакції 25.03.2017