

Фітопрепарат часнику знижує артеріальний тиск і зменшує окисний стрес, збільшуючи вміст H_2S у плазмі крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

О.М. Кравчук¹, Ю.В. Гошовська², Ю.П. Коркач², В.Ф. Сагач²

¹ КП «Козятинська ЦРЛ» Козятинської районної ради Вінницької області

² Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, Київ; e-mail: goshovska@biph.kiev.ua, k0677569851@gmail.com

Вивчали ефективність препарату часнику як потенційного донора сірководню (H_2S) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) II ступеня чоловічої статі віком від 28 до 39 років. З'ясували, що 30 днів вживання фітопрепарату на фоні 10 днів стандартної антигіпертензивної терапії, що включала аденоблокатори та інгібітори ангіотензинперетворювального ензиму, достовірно знижувало систолічний і діастолічний тиск на 9 і 8 мм рт. ст. відповідно. Спостерігали позитивний вплив на показники гемодинаміки: достовірно зменшувався кінцево-систолічний об'єм на 8% і загальний периферичний опір судин на 11,3% ($P < 0.01$). У крові пацієнтів достовірно збільшувався вміст H_2S на 43,6% ($P < 0.001$), зменшувалася продукція активних форм кисню і вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів. Важливо, що відновлювався конститутивний синтез оксиду азоту. Суттєвих змін вмісту холестерину, сечовини, креатиніну, глюкози, а також еритроцитарних показників не спостерігали. Таким чином, гіпотонічна дія препарату часнику реалізується за допомогою збільшення вмісту ендogenous H_2S , покращення ендотеліязалежного розслаблення судин і зменшення проявів окисного стресу, що робить перспективним його використання у комплексній терапії АГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; периферичний опір судин; часник; сірководень; оксид азоту; окисний стрес.

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається основною причиною інвалідизації та смертності серед населення у всьому світі. Незважаючи на те, що вона є мультифакторним захворюванням і вважається асоційованою із віком, за останні декади ця хвороба виявляється у все молодших верств населення. Серед причин розвитку АГ можна виділити насамперед генетично детерміновані фактори, які спричиняють надмірне утворення сполук, що збільшують тонус судин. Зокрема ангіотензин утворюється за дії ангіотензинперетворювального ензиму (АПЕ) і має вазоконстрикторну дію [1]. Другим чинником є викид катехоламінів і тривала стимуляція β_2 -адренорецепторів, збільшення

вмісту внутрішньоклітинного кальцію і сили скорочення гладеньких м'язів, що в свою чергу теж підвищує артеріальний тиск (АТ). Тому інгібітори АПЕ і β -блокаторів є препаратами першої лінії в терапії АГ [2–4]. З іншого боку, причинами підвищеного АТ може бути зменшення синтезу чи/ї біодоступності таких ендogenous вазорелаксантів, як оксиду азоту (NO) внаслідок активації ензиму аргінази, що конкурує з NO-синтазою (NOS) за спільний субстрат L-аргінін, і зниження власне NO-синтазної активності [5]. Однак одним із основних фактів розвитку АГ є окисний стрес, який можна назвати і першопричиною цього захворювання, і наслідком. Зокрема, він ініціює порушення роботи конститутивної NOS (cNOS), при якому вона стає неспряженою і продукує супероксидний аніон-

© О.М. Кравчук, Ю.В. Гошовська, Ю.П. Коркач, В.Ф. Сагач

радикал замість NO. Генерація активних форм азоту і розвиток нітрозативного стресу, як компоненти окисного стресу, супроводжується порушенням ендотеліальної функції. Тому для зменшення симптомів АГ насамперед слід усунути прояви окисного стресу. Деякі β-блокатори (невіболол і карведілол) мають здатність збільшувати продукцію NO і покращувати ендотеліальне розслаблення, а також зменшувати прояви окисного стресу у пацієнтів з АГ, що може бути основою гіпотензивного ефекту цих препаратів [6,7].

Останні роки увагу дослідників привертає газовий трансмітер сірководень (H₂S), який разом з NO відіграє важливу роль у розслабленні гладеньких м'язів периферичних судин і регуляції редокс-статусу організму. В експериментах на тваринах було показано, що введення донора H₂S гідросульфиду натрію (NaHS) пригнічувало розвиток окисного стресу при діабеті та нирковій патології [8,9]. Крім того, NaHS попереджав реперфузійні пошкодження міокарда при ішемії-реперфузії [10]. За умов старіння механізмом протекторної дії H₂S є часткове відновлення спряження cNOS і ендотеліальне розслаблення судин [11, 12].

За останні 5-6 років з'явилося кілька доклінічних і клінічних випробувань, які показали ефективність застосування екстракту часнику для зниження АТ і факторів ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів з гіпертонією [13, 14]. Незважаючи на перспективність використання препаратів часнику у терапії АГ, механізми дії такої корекції залишаються мало вивченими. Екстракт часнику є донором H₂S і полісульфідів, і проявляє властивості відновного агента на культурі клітин [15, 16]. У щурів з експериментальною нирковою недостатністю виявлено, що він має властивість інгібувати дипептидазну активність АПЕ і зменшувати перетворення ангіотензину I в ангіотензин II [17]. Крім того, споживання часникового екстракту знижувало окисне пошкодження

ДНК у пацієнтів з есенціальною гіпертензією [18]. Ми припустили, що препарат часнику може реалізовувати свою гіпотензивну дію за допомогою стимуляції ендогенного синтезу H₂S, нівелювання окисного стресу і відновлення спряження конститутивного синтезу NO.

Метою нашої роботи було дослідження ефективності вживання фітопрепарату часнику на біохімічні і функціональні показники пацієнтів з діагностовано АГ II ступеня.

МЕТОДИКА

Обстежено 10 чоловіків (КП «Козятинська ЦРЛ» Козятинської районної ради Вінницької області) віком від 28 до 39 років, яким було діагностовано АГ II ступеня.

За допомогою апарату ULTIMARA проводили ультразвукове дослідження (ЕхоЕКГ) і вивчали параметри системної гемодинаміки: кінцевий діастолічний об'єм (КДО) та кінцевий систолічний об'єм (КСО), частоту серцевих скорочень (ЧСС). КДО та КСО вираховано при нормі (без змін структурних) за допомогою лінійних розмірів в лівій парастернальній позиції по довгій осі; у разі структурних змін – за допомогою метода Симпсона в IV та II камерних позиціях з верхівкового доступу. Розраховували ударний об'єм (УО) як різницю між КДО та КСО, фракцію викиду (ФВ) як відсоток УО від КДО, хвилинний об'єм крові (ХОК) як добуток УО та ЧСС. Систолічний та діастолічний артеріальний тиск (АТс, АТд) визначали методом Короткова. Загальний периферичний опір судин (ЗПОС) розраховували за формулою:

$$\text{ЗПОС} = \text{АТсер} \cdot 1,333 \cdot 60 / \text{ХОК},$$

де АТсер = АТс-АТд/3 + АТд, а 1,333 – коефіцієнт переведення в дини на 1 см⁻⁵; 60 – коефіцієнт переведення хвилини в секунду.

Лабораторні аналізи включали загальний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, швидкість осідання еритроцитів);

визначення вмісту глюкози, холестерину, сечовини, креатиніну за допомогою приладу GBG StatFax 1904 Plus і протромбінового індексу (методом Квіка).

Усім пацієнтам призначали традиційне медикаментозне лікування: інгібітори АПЕ (еналаприл, раміприл, піриндоприл) та β -блокатори (небівалол, конкор, бісепролол). До стандартного лікування було включено вживання фітопрепарату FullSpectrumGarlic («SwansonHealthProducts», США) в дозі 1 капсула на добу (400 мг препарату часнику) як донора чи стимулятора синтезу H_2S . Для оцінки динаміки показників обстежували пацієнтів при первинному огляді, через 10 днів стандартної терапії, через 14 та 30 днів прийому фітопрепарату.

Для вивчення біохімічних показників у пацієнтів брали кров з ліктьової вени, центрифугували при 3000g і відбирали плазму. Вміст H_2S визначали таким чином: до аліквот зразків додавали 0,5 мл 1%-го розчину ацетату цинку, інкубували при 37°C протягом 10 хв, потім додавали 0,5 мл 20 ммоль/л розчину N,N-диметил-p-фенілендіамін та 0,5 мл 30 ммоль/л розчину $FeCl_3$. Після цього залишали проби в темному місці на холоді впродовж 10 хв, далі вимірювали оптичну густина при $\lambda = 670$ нм [19].

Інтенсивність оксидативного метаболізму оцінювали за зміною швидкості генерації нестабільних вільних радикалів кисню – супероксидного аніон-радикала ($\cdot O_2^-$) і $\cdot OH$ -радикала, пероксиду водню (H_2O_2) і кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – малонового діальдегіду (МДА). Швидкість генерації $O_2^{\cdot -}$ вимірювали за окисненням цитохрому C у тріс-НСІ-буфері (10 ммоль/л) при 37°C, рН 7,4, фіксуючи зміни екстинції після інкубації проби при 37°C, рН 7,4 протягом 30 хв при $\lambda = 550$ нм. Вміст $\cdot O_2^-$, генерованого пробами під час інкубації, розраховували за коефіцієнтом молярної екстинції $\lambda = 21\ 000$ моль⁻¹*см⁻¹ [20]. Для визначення швидкості генерації $\cdot OH$ готували інкубаційну суміш у складі

(ммоль/л): дезоксирибоза – 20; H_2O_2 – 1; натрій-фосфатний буфер – 20; рН 7,4. Пробу інкубували при 37°C протягом 60 хв, додавали 0,5 мл 1%-го розчину тіобарбітурової кислоти в NaOH (50 ммоль/л) і 0,5 мл 2,8%-го розчину трихлороцтової кислоти. Суміш витримували на водяній бані 20 хв, охолоджували та реестрували екстинцію при $\lambda = 532$ нм. Вміст $\cdot OH$ -радикала, що генерувалася при цьому, виражали в умовних одиницях $\Delta E \cdot 10^2$ за 60 хв на 1 мг білка проби [21]. Вміст H_2O_2 вимірювали при $\lambda = 353$ нм [22]. Вміст МДА визначали так: до аліквот проб додавали 0,5 мл 1%-го розчину тіобарбітурової кислоти NaOH (50 ммоль/л), під час чого формувався триметиновий комплекс як похідне червоного забарвлення, і 0,5 мл 2,8%-го розчину трихлороцтової кислоти. Отриману суміш інкубували 20 хв на водяній бані, охолоджували і вимірювали оптичну щільність при 532 нм. Вміст МДА розраховували з використанням коефіцієнта молярної екстинції 15600 моль⁻¹ · см⁻¹ [23].

Кальційзалежну (сNOS) і кальційнезалежну активність NOS (індуцибельна, іNOS) вивчали методом [24,25], адаптованим до спектрофотометричного вимірювання одного з продуктів реакції L-цитруліну. Активність сNOS обраховували відніманням активності іNOS від загальної активності NOS, і виражали в пікомольях новоутвореного L-цитруліну за 1 хв на 1 мг білка.

Отримані результати наводили у вигляді $M \pm m$, вірогідність відмінностей між показниками на різних етапах дослідження оцінювали за допомогою методу різниць критерієм t Стьюдента.

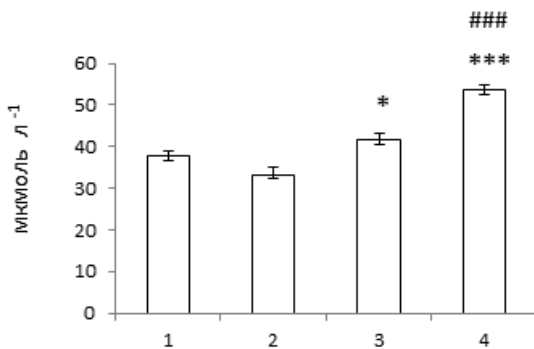
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вміст сірководню у плазмі пацієнтів з АГ після вживання фітопрепарату. Наші результати показали, що 10 днів стандартної медикаментозної терапії не впливали на вміст H_2S у плазмі крові пацієнтів (рисунок). Натомість вживання фітопрепарату

збільшило цей показник як через 14 днів (P < 0,05), так і через 30 днів курсу (P < 0,001). Крім того, вміст H₂S через 30 діб вживання фітопрепарату був вищим за вихідні значення на 43,6% (P < 0,001). Це вказує на те, що фітопрепарат дійсно збільшує вміст H₂S.

Результати клінічних лабораторних досліджень пацієнтів з АГ та вплив на них фітопрепарату. Всі біохімічні показники крові, включно з гемоглобіном, еритроцитами і ШОЕ, відповідали нормі протягом усього періоду дослідження з деякими коливаннями в межах референтних значень (табл. 1). Білковий обмін (креатинін, сечовина) і вміст глюкози в крові також не зазнавали суттєвих змін під час лікування. Незважаючи на те, що у пацієнтів не було вираженого запального процесу, цікавим є достовірне зниження числа лейкоцитів як за дії стандартного лікування, так і після вживання фітопрепарату, що вказує на протизапальний ефект. Крім того, застосування препарату протягом 30 днів знижувало вміст холестерину в крові на 25,8% порівняно з вихідними значеннями (P < 0,01). Це свідчить про нормалізуючий вплив фітопрепарату на обмін ліпідів у пацієнтів з АГ.

Зміни функціональних показників пацієнтів з АГ після вживання фітопрепарату. З'ясувалося, що як АТс, так і АТд достовірно



Динаміка вмісту сірководню в плазмі крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією (n = 10) при первинному огляді (1), після 10 днів стандартної терапії (2), через 14 (3) та через 30 днів вживання фітопрепарату (4). *P < 0,05, ***P < 0,001 щодо значень, отриманих після стандартної терапії, ###P < 0,001 щодо значень, отриманих після 14 діб вживання фітопрепарату

знизилися порівняно з вихідними значеннями в середньому на 9 і 8 мм рт. ст. відповідно (табл. 2), а також вірогідно знижувався КСО (P < 0,05). Це може свідчити про покращення насосної функції міокарда за рахунок збільшення вмісту H₂S у крові пацієнтів та його дилатаційного ефекту. Крім того, ФВ показувала тенденцію до збільшення (P = 0,08). Незважаючи на те, що УО і ХОК, які характеризують насосну функцію серця, достовірно не змінювалися, важливо відмітити зниження ЗПОС на 11,3% (P < 0,01), що на нашу думку, теж є результатом легкої гіпотензивної дії фітопрепарату.

Зміни маркерів окисно-нітрозативного стресу в плазмі крові пацієнтів після вживання фітопрепарату. Результати біохімічних досліджень показали, що у пацієнтів з АГ зменшувався вміст маркерів окисативного стресу в крові під дією лікування (табл. 3). Так, через 10 днів стандартної медикаментозної терапії знизилася швидкість продукції супероксидного та гідроксильного радикалів на 45,6 і 54,8% відповідно (P < 0,001), а вміст МДА знизився на 29% (P < 0,002). Водночас гальмувався нітрозативний стрес, зокрема знижувалась активність іNOS на 28,3% (P < 0,001), яка посилюється в умовах окисного стресу і разом із збільшеним вмістом супероксидного радикала може спричинити утворення інтегрального продукту пероксинітриту, який в свою чергу є потужним окисником і ініціатором ПОЛ. Активність сNOS у плазмі збільшилася після 10 днів стандартної терапії на 122% (P < 0,001), що також є позитивною ознакою, оскільки NO, синтезований сNOS, є основним регулятором тонуусу судин і має релаксуючий вплив як на периферичні, так і коронарні судини.

Вживання препарату часнику посилило ці позитивні зміни: відбувалось подальше зниження швидкості генерації активних форм кисню (АФК), кінцевих продуктів ПОЛ і активності іNOS, а активність сNOS не зменшувалася. При цьому статистичний аналіз показав

Таблиця 1. Результати досліджень пацієнтів з артеріальною гіпертензією (M ± m, n = 10)

Показники	Вихідні значення	Стандартна терапія	Стандартна терапія та вживання фітопрепарату впродовж		Референтні значення
			14 діб	30 діб	
Гемоглобін, г/л	142,1 ± 2,47	137,2 ± 1,60	140,0 ± 5,0	133,6 ± 1,9*	130-170
Еритроцити, ×10 ¹²	4,52 ± 0,09	4,42 ± 0,06	4,35 ± 0,15	4,5 ± 0,05	4-5,1
Лейкоцити, ×10 ⁹	7,24 ± 0,34	5,3 ± 0,47**	5,0 ± 0,5*	5,88 ± 0,22**	4-9
Швидкість осідання еритроцитів	4,6 ± 0,27	4,4 ± 0,22	4,5 ± 0,5	4,63 ± 0,26	до 8
Протромбіновий індекс	93,5 ± 2,97	95,0 ± 1,84	82,5 ± 2,5 [#]	76,2 ± 1,2**	78-142
Холестерин, ммоль·л ⁻¹	5,8 ± 0,26	6,27 ± 0,22	5,0 ± 0,5 [#]	4,3 ± 0,08**,&	3,0-6,2
Креатинін, мкмоль·л ⁻¹	81,6 ± 2,18	95,7 ± 1,54***	89,0 ± 1,0	86,5 ± 2,7	53-110
Сечовина, ммоль·л ⁻¹	4,13 ± 0,22	4,66 ± 0,09*	4,55 ± 0,05	4,05 ± 0,17	2,0-8,3
Глюкоза, ммоль·л ⁻¹	3,68 ± 0,09	4,68 ± 0,18***	4,45 ± 0,05*	3,69 ± 0,18	4,2-6,4

Примітка: тут і в табл. 2 *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001 різниця достовірна порівняно з вихідними значеннями; [#]P < 0,05, ^{##}P < 0,01 різниця достовірна порівняно зі значеннями після стандартної терапії, &P < 0,05, &&P < 0,01, &&&P < 0,001 різниця достовірна порівняно зі значеннями після вживання фітопрепарату впродовж 14 діб

Таблиця 2. Функціональні показники серцево-судинної системи пацієнтів з гіпертензією II ступеня до і після вживання фітопрепарату (M ± m, n = 10)

Показник	Вихідні значення	Стандартна терапія і дія фітопрепарату впродовж 30 діб
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	141,0 ± 2,33	132,0 ± 1,33**
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	90 ± 2,1	82 ± 1,33**
Середньодинамічний тиск, мм рт. ст.	107 ± 2	98,6 ± 1,1**
Кінцево-діастолічний об'єм, мл	119 ± 9,3	116,5 ± 8,0
Кінцево-систолічний об'єм, мл	50,6 ± 6,0	46,6 ± 5,0*
Ударний об'єм, мл	68,4 ± 3,8	69,3 ± 3,8
Фракція викиду, %	58,4 ± 1,9	60,1 ± 1,8
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	75,3 ± 2	73 ± 1,6
Хвилинний об'єм крові, л хв ⁻¹	5,17 ± 0,37	5,09 ± 0,36
Загальний периферичний опір судин, дин · с ⁻¹ · см ⁻⁵	1697 ± 100	1505 ± 97**

достовірну зміну всіх показників через 30 діб порівняно зі значеннями, отриманими через 14 діб його вживання.

Відомо, що вміст H₂S значно знижується в крові не лише щурів з генетичнодетермінованою спонтанною гіпертензією [19], але й у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і/чи АГ, що дає змогу пропонувати цей показник як один з маркерів серцево-судинних захворювань [26, 27]. Нині за результатами оцінки 12 клінічних досліджень, доступних у медичних базах даних, включаючи Cochrane, виявилось, що вживання препаратів часнику пацієнтами з АГ знижує АТс і АТд у середньому на 8,3 і 5,5 мм рт. ст. відповідно [28]. Важливо, що автори відмічають відсутність помітних побічних ефектів. У нашій роботі АТс і АТд після курсу фітопрепарату знизилися на 9 і 8 мм рт. ст. відповідно, що збігається з даними літератури, а відсутність суттєвих змін при біохімічному аналізі крові, а також скарг у пацієнтів, може вказувати на безпечність вживання досліджуваного фітопрепарату і його перспективність як доповнення до традиційної терапії АГ.

Раніше молекулярні механізми дії екст-

рактів часнику залишалися нез'ясованими. В цьому дослідженні ми вперше показали, що зниження АТ у пацієнтів з діагностованою АГ II ступеня після застосування терапії з додаванням препарату часнику відбувається H₂S-опосередкованим шляхом. Збільшення вмісту H₂S в крові пацієнтів супроводжувалося протизапальним ефектом у вигляді зменшення кількості лейкоцитів і вмісту холестерину в крові, а також відновленням конститутивного синтезу NO та збільшення індикатора цього процесу – активності eNOS. Збільшення дилаторних агентів у крові пацієнтів очевидно означало покращення ендотеліозалежного розслаблення судин, про що свідчило достовірне зниження ЗПОС у пацієнтів. На нашу думку, H₂S проявляв системний ефект, – впливав не лише на судини, але й на міокард, оскільки зменшувався КСО крові і спостерігалася тенденція до зростання ФВ, що вказує на покращення скоротливої та насосної функції міокарда.

Відомо, що хронічна стимуляція β-адренорецепторів, як одна з причин гіпертонії, супроводжується розвитком окисного стресу, пригніченням антиоксидантної системи, апоптозною і некротичною загибеллю клітин

Таблиця 3. Маркери окисно-нітрозативного стресу в плазмі пацієнтів з гіпертензією II ступеня та їх корекція фітопрепаратом (M ± m, n = 10)

Показники	Вихідні дані	Стандартна терапія 10 днів	Стандартна терапія та вживання фітопрепарату впродовж	
			14 діб	30 діб
Швидкість генерації ·O ₂ ⁻ , нмоль·хв ⁻¹ ·мг ⁻¹	3,24±0,14	1,48±0,10***	0,84±0,10 [#]	0,64±0,11***, &&&
Вміст малонового діальдегіду, нмоль·мг ⁻¹	5,80±0,26	4,12±0,23**	4,02±0,13	3,19±0,13***, &&
Швидкість генерації ·ОН, нмоль·хв ⁻¹ ·мг ⁻¹	4,14±0,20	1,87±0,19***	1,17±0,04 [#]	2,23±0,05***, &&&
Швидкість генерації H ₂ O ₂ , мкмоль·хв ⁻¹ ·мг ⁻¹	3,71±0,15	3,27±0,29	5,13±0,16 ^{##}	1,88±0,18***, &&&
Активність індукцибельної NOS, пмоль·хв ⁻¹ ·мг ⁻¹	16,0±0,27	11,5±0,46***	13,1±0,16 [#]	9,9±0,11***, &&&
Активність конститутивної NOS, пмоль·хв ⁻¹ ·мг ⁻¹	7,7±0,60	17,1±0,42***	14,7±0,19 ^{##}	17,7±0,21***, &&&

міокарда [29]. Препарат часнику попереджає гіпертрофію, окисний стрес і апоптоз кардіоміоцитів у культурі, викликані норепінефрином, і що цей ефект нівелювався за наявності блокаторів H_2S чи NO [30]. В нашому дослідженні антирадикальна та антиоксидантна дія досліджуваного фітопрепарату проявлялась у гальмуванні вільнорадикальних процесів і зменшенні маркерів ПОЛ в організмі пацієнтів з АГ, зокрема МДА, вміст якого також знижувався під дією препарату часнику, як відмічено в праці Dhan та співавт. [18].

Таким чином, результати біохімічних і функціональних досліджень вказують, що гіпотонічна дія препарату часнику реалізується через збільшення вмісту ендogenous H_2S , покращення ендотеліязалежного розслаблення судин і зменшення проявів окисного стресу в пацієнтів з АГ.

ВИСНОВКИ

1. Вживання препарату часнику у комплексі з традиційною терапією покращувало функціональні параметри серцево-судинної системи у пацієнтів середньої вікової категорії із діагностованою артеріальною гіпертензією II ступеня, а саме зменшувався кінцево-сistolічний об'єм, знижувався систолічний і діастолічний артеріальний тиск, а також загальний периферичний опір судин.

2. Фітопрепарат часнику у комплексі з традиційною терапією знижував прояви окисного стресу: зменшувалася швидкість продукції вільних радикалів кисню і продуктів перекисного окиснення ліпідів.

3. Описані позитивні зміни біохімічних і функціональних показників після вживання препарату часнику в комплексі із стандартною терапією, ймовірно, відбувались NO - і H_2S -опосередкованими шляхами, оскільки спостерігалось відновлення конститутивного синтезу NO і достовірне збільшення ендogenous сірководню в крові пацієнтів з гіпертензією.

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 coauthors of the article.

О.М. Кравчук, Ю.В. Гошовская, Ю.П. Коркач, В.Ф. Сагач

ФИТОПРЕПАРАТ ЧЕСНОКА СНИЖАЕТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И УМЕНЬШАЕТ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, УВЕЛИЧИВАЯ H_2S В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Изучали эффективность препарата чеснока как потенциального донора сероводорода (H_2S) у пациентов мужского пола 28-39 лет с артериальной гипертензией (АГ) II степени. Выяснили, что 30 дней употребления фитопрепарата на фоне 10 дней стандартной антигипертензивной терапии (адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) достоверно снижало систолическое и диастолическое давление на 9 и 8 мм рт. ст. соответственно. Наблюдалось положительное влияние на показатели гемодинамики: достоверно уменьшался конечно-систолический объем на 8% и периферическое сопротивление сосудов на 11,3%. В крови пациентов достоверно увеличивалось содержание H_2S на 43,6%, уменьшалась продукция активных форм кислорода и содержание продуктов перекисного окисления липидов. Важно, что улучшался конститутивный синтез оксида азота. Существенных изменений содержания холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, а также эритроцитарных показателей не наблюдалось. Таким образом, гипотензивное действие препарата чеснока реализуется путем увеличения ендogenous H_2S , улучшения эндотелийзависимого расслабления периферических сосудов и уменьшения проявлений окислительного стресса, что делает перспективным применение его в комплексной терапии АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; периферическое сопротивление сосудов; чеснок; сероводород; оксид азот; окислительный стресс.

О.М. Kravchuk¹, Yu.V. Goshovska², Yu.P. Korkach², V.F. Sagach²

GARLIC LOWERS BLOOD PRESSURE AND REDUCES OXIDATIVE STRESS BY INCREASING PLASMA H_2S CONTENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

¹ Kozyatyn Central District Hospital of Kozyatyn District Council Vinnitsia region, Ukraine;

²O.O.Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine;
e-mail: goshovska@biph.kiev.ua,
k0677569851@gmail.com

Arterial hypertension (AH) is a multifactorial disease that is accompanied by the development of oxidative-nitrosative stress and insufficient production of hydrogen sulfide (H₂S). We hypothesized that garlic bio supplement Full Spectrum Garlic ("Swanson Health Product", USA) may be used as a potential H₂S donor in treatment of AH in patients. The aim was to study the effect of garlic on blood pressure, ROS generation and cNOS/iNOS activity, biochemical in male 28-39 years old patients with grade II AH. It was found that 10 days of standard antihypertensive therapy (adrenoblockers, ACE inhibitors) with 30 days of garlic supplementation reduced mean systolic and diastolic pressures by 9 and 8 mm Hg respectively (P < 0,01 for both). Positive effects of garlic consumption on hemodynamic parameters were observed: end-diastolic volume increased by 8% (P < 0,02) and peripheral vascular resistance decreased by 11,3% (P < 0,01). In the blood plasma of patients, H₂S levels increased by 43,6% (P < 0,001), the production of ROS and the content of lipid peroxidation products decreased significantly. It is important that the cNOS activity was increased by 130% and iNOS activity decreased by 38,3% (P < 0,001 for both). No significant changes in cholesterol, urea, creatinine, glucose, as well as erythrocyte parameters were observed, which indicates the tolerance of the garlic supplements. Thus, the hypotonic effect of garlic is realized by increasing endogenous H₂S in plasma, improving endothelium-dependent relaxation of blood vessels and reducing the manifestations of oxidative stress, which makes it promising to use it in the complex therapy of hypertension. Key words: arterial hypertension; peripheral vascular resistance; garlic; hydrogen sulfide; nitric oxide; oxidative stress.

REFERENCES

1. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2007 Oct;13(8 Supp B):9-20.
2. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 18.
3. Richards TR, Tobe SW. Combining Other Antihypertensive Drugs With β -Blockers in Hypertension: A Focus on Safety and Tolerability. *Can J Cardiol.* 2014 May;30(5):S42-6.
4. Coats A, Jain S. Protective effects of nebivolol from oxidative stress to prevent hypertension-related target organ damage. *J Hum Hypertens.* 2017 Jun 2;31(6):376-81.
5. Sahach V, Baziliuk O, Kotsiuruba A, Buzhanevich O. Disturbance of endothelium-dependent vascular responses, arginase and NO-synthase pathways of L-arginine metabolism at spontaneously hypertensive rats. *Fiziol Zh.* 2000;46(3):3-13.
6. Zepeda RJ, Castillo R, Rodrigo R, Prieto JC, Aramburu I, Brugere S, et al. Effect of Carvedilol and Nebivolol on Oxidative Stress-related Parameters and Endothelial Function in Patients with Essential Hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012 Nov;111(5):309-16.
7. Pronko TP, Zinchuk V V. Effect of nebivolol on blood oxygen transport indices and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2009 May;29(3):170-6.
8. Ng HH, Yildiz GS, Ku JM, Miller AA, Woodman OL, Hart JL. Chronic NaHS treatment decreases oxidative stress and improves endothelial function in diabetic mice. *Diabetes Vascul Dis Res.* 2017 May;14(3):246-53.
9. Ozatik FY, Teksen Y, Kadioglu E, Ozatik O, Bayat Z. Effects of hydrogen sulfide on acetaminophen-induced acute renal toxicity in rats. *Int Urol Nephrol.* 2019 Apr 2;51(4):745-54.
10. Shymans'ka T, Hoshovs'ka I, Semenikhina O, Sahach V. Effect of hydrogen sulfide on isolated rat heart reaction under volume load and ischemia-reperfusion. *Fiziol Zh.* 2012;58(6):57-66.
11. Mys LA, Strutynska NA, Goshovska YV, Sagach VF. Stimulation of the endogenous hydrogen sulfide synthesis suppresses oxidative-nitrosative stress and restores endothelial-dependent vasorelaxation in old rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2020 May;98(5):275-81.
12. Drachuk KO, Kotsjuruba AV, Sagach VF. Hydrogen sulfide donor, NAHS, recovers constitutive NO synthesis and endothelium-dependent relaxation of isolated aorta in old rats. *Fiziol Zh.* 2015 Oct 30;61(6):3-10.
13. Bradley JM, Organ CL, Lefer DJ. Garlic-Derived Organic Polysulfides and Myocardial Protection. *J Nutr.* 2016 Feb 1;146(2):403S-409S.
14. Ried K, Travica N, Sali A. The effect of aged garlic extract on blood pressure and other cardiovascular risk factors in uncontrolled hypertensives: the AGE at Heart trial. *Integr Blood Press Control.* 2016 Jan;9.
15. Yagdi E, Cerella C, Dicato M, Diederich M. Garlic-derived natural polysulfanes as hydrogen sulfide donors: Friend or foe? *Food Chem Toxicol.* 2016 Sep;95:219-33.
16. 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 Integr Comp Physiol.* 2016 Jun 1;310(11):R1212-25.
17. Al-Qattan KK, Thomson M, Ali M. Garlic extract increases non-clipped kidney tubular natriuresis and diuresis in the 2-kidney, 1-clip rat model: Significance in hypertension. *Pathophysiology.* 2017 Dec;24(4):317-25.
18. Dhawan V, Jain S. Garlic supplementation prevents oxidative DNA damage in essential hypertension. *Mol Cell Biochem.* 2005 Jul;275(1-2):85-94.
19. 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 Jan;313(1):22-7.
20. Kuthan H, Ullrich V, Estabrook RW. A quantitative test for superoxide radicals produced in biological systems. *Biochem J.* 1982 Jun 1;203(3):551-8.

21. Humphries KM, Yoo Y, Szweda LI. Inhibition of NADH-Linked Mitochondrial Respiration by 4-Hydroxy-2-nonenal. *Biochemistry*. 1998 Jan;37(2):552-7.
22. Huwiler M, Kohler H. Pseudo-catalytic degradation of hydrogen peroxide in the lactoperoxidase/H₂O₂/iodide system. *Eur J Biochem*. 1984 May;141(1):69-74.
23. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med*. 1990 Jan;9(6):515-40.
24. Chin SY, Pandey KN, Shi S-J, Kobori H, Moreno C, Navar LG. Increased activity and expression of Ca²⁺-dependent NOS in renal cortex of ANG II-infused hypertensive rats. *Am J Physiol Physiol*. 1999 Nov 1;277(5):F797-804.
25. Salter M, Knowles RG, Moncada S. Widespread tissue distribution, species distribution and changes in activity of Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent nitric oxide synthases. *FEBS Lett*. 1991 Oct 7;291(1):145-9.
26. Jiang H, Wu H, Li Z, Geng B, Tang C. Changes of the New Gaseous Transmitter H₂S in Patients With Coronary Heart Disease. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2005;25(8):951-4.
27. Feng Y, Fan J, Lin X, Yang J, Cui Q, Tang X, et al. Facilitating the Measurement of Circulatory Hydrogen Sulfide With Fluorescence Probe-Coated Microplates. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017;49(6):1060-5.
28. Ried K. Garlic lowers blood pressure in hypertensive subjects, improves arterial stiffness and gut microbiota: A review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019 Dec 27.
29. Afroz R, Tanvir EM, Karim N, Hossain MS, Alam N, Gan SH, et al. Sundarban Honey Confers Protection against Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction in Wistar Rats. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1-10.
30. Louis XL, Murphy R, Thandapilly SJ, Yu L, Netticadan T. Garlic extracts prevent oxidative stress, hypertrophy and apoptosis in cardiomyocytes: a role for nitric oxide and hydrogen sulfide. *BMC Complement Altern Med*. 2012 Dec 29;12(1):1152.

*Матеріал надійшов
до редакції 04.06.2020*