

УДК 616.1/4-07+616.1/4-085(035)

О.М. БАРНА, д. мед. н., професор; Н.В. СНИГІР, к. мед. н., доцент

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Сірководень – важлива сигнальна молекула в патогенезі серцево-судинних хвороб: можливості терапевтичного впливу

Резюме

Захворювання серцево-судинної системи мають декілька сигнальних молекул, серед яких найбільше значення мають сірководень та оксид азоту. Роль сірководню довго залишалася без уваги, але на сьогодні відомо, що рівень цієї речовини змінюється під час перебігу патологічних процесів у серці або судинах. Тому для лікування використовують лікарські засоби, які мають вплив на синтез та біодоступність сірководню в організмі. В групі інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) таким препаратом є зофеноприл (Зокардіс®), який у своєму складі має дві сульфгідрильні групи. Ця його особливість забезпечує вазодилатційний, кардіопротекторний, антиоксидантний та антиішемічний ефекти. Застосування зофеноприлу є патогенетично показаним при гіпертонічній хворобі, особливо при її поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Ключові слова: сірководень, ішемія, артеріальна гіпертензія

Серцево-судинні захворювання не випадково вже багато десятиліть займають першу сходинку серед причин смертності населення не тільки в Україні, але й в усьому світі. І, не зважаючи на прискіпливу увагу медичної науки до винайдення нових методів лікування та профілактики, все ще залишається багато питань, зокрема – чому саме серцево-судинні захворювання мають таку поширеність? На думку деяких дослідників, необхідно ретельніше вивчати саме різні ланки патогенезу хвороб серця та судин, адже патогенетичне лікування дає найкращі результати. Саме тому нещодавно було виділено серед усіх інших новий регуляторний фактор серцево-судинної діяльності – сірководень. Знання про його роль у виникненні патологічних станів дозволяє відкрити нові шляхи боротьби із гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця тощо.

Роль сірководню в регуляції діяльності серцево-судинної системи

Сірководень (H_2S) – це газоподібна речовина, яка синтезується в організмі людини. Його відкриття саме як регулятора діяльності серця та судин відбулося разом із винайденням таких відомих лікарям оксиду азоту та монооксиду вуглецю [1–3].

В різних тканинах сірководень синтезується з L-цистеїну за допомогою певних ферментів: цистатіонін- γ -ліази, цистатіонін- β -синтази і 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази, які експресуються в тканинах серцево-судинної, нервової систем та в мітохондріях. Синтез сірководню може відбуватися і неферментативним шляхом. Експериментальним шляхом у щурів було досліджено, як саме відбувається синтез сірководню в стінці судин (в клітинах ендотелію): під впливом модуляторів ацетилхоліну та брадикініну

формується інозитол 1,4,-трифосфату, що зумовлює збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію. Останні в комплексі з білком кальмодуліном активують специфічний фермент цистатіонін- γ -ліазу, в результаті чого в клітинах ендотелію зростає концентрація H_2S . Попередник сірководню L-цистеїн потрапляє в організм з їжею, утворюється з L-метіоніну або внаслідок розпаду білків. При цьому швидкість синтезу цієї молекули різна, залежно від тканини, в якій він виробляється: найшвидше сірководень синтезується в мозку, серцево-судинній системі, нирках та печінці [Lu et al., 1992; Van der Molen et al., 1997; Levonen et al., 2000; Yap et al., 2000; Distrutti, Sedar, Mencarelli, 2006]. Екзогенний та ендогенний сірководень впливає на судинну систему не тільки людини, але й чинить такий вплив у всіх хребетних тварин.

Вважається, що сірководень так само, як і оксид азоту, представляє собою фактор релаксації судин [5]. У разі, якщо ці речовини відсутні, сповільнюється здатність судин до розширення та виникає ризик підвищення артеріального тиску. Так, в експериментальних умовах було виявлено, що у щурів зі спонтанною гіпертензією рівень сірководню в плазмі крові був значно меншим, ніж у щурів із контрольної групи з нормальним артеріальним тиском [6]. В ході досліджень було продемонстровано, що у щурів з гіпертензією при експериментально сформованій гіпоксії шляхом блокади NO-синтази та при індукованій легеневої гіпертензії був знижений рівень сірководню в плазмі крові. При цьому введення екзогенного донору сірководню викликало значний терапевтичний ефект у наведених експериментальних моделях [7].

Отже, з упевненістю можна сказати, що сірководень виконує визначну роль у виникненні артеріальної гіпертензії, і вплив на його кількість може допомогти в проблемі контролю за артеріальним тиском. Окрім цього, відомо, що сірководень чинить кардіопротекторний вплив.

текторну дію, яка проявляється у зменшенні ушкоджень міокарда в умовах ішемії/реперфузії, що було доведено в експериментах *in vitro* та *in vivo* [2, 7]. На сьогоднішній день проведена низка досліджень, які вивчали, як саме змінюється рівень сірководню при гострому інфаркті міокарда, а також як можна за його участі впливати на прогноз захворювання. Як відомо, при інфаркті міокарда за рахунок ураження коронарних судин відбувається зменшення або припинення кровопостачання ділянки міокарда з подальшим розвитком некрозу. В умовах експериментального інфаркту у щурів сірководень зменшував ділянку некрозу та знижував смертність. Скоріше за все, саме судинорозширюючий вплив сірководню призводить до покращення коронарного кровообігу в умовах ішемії та значно зменшує ушкодження клітин серцевого м'язу. Іншим варіантом кардіопротекторної дії сірководню є його здатність до стимуляції ангиогенезу – утворення нових кровеносних судин за рахунок посиленої міграції ендотеліальних клітин.

Антиоксидантні властивості сірководню

Сірководень є дуже активною молекулою, яка може вступати в реакцію з іншими сполуками, зокрема з активними формами кисню та азоту, це може пояснити антиоксидантні властивості сірководню. Оскільки у зв'язаному вигляді під час реакції сірководню із іншими сполуками останні втрачають здатність ушкоджувати білки або ліпіди. Сірководень здатен стимулювати антиоксидантну систему організму на рівні з іншими антиоксидантами (в тому числі з глутатионом, N-ацетилцистеїном, супероксиддисмутазою), а також чинити цитопротекторну дію. Антиоксидантна дія також проявляється в зменшенні запальних процесів за рахунок пригнічення активності прозапальних факторів, що попереджає передчасне старіння.

Цікаво, що пригнічення синтезу ендогенного сірководню збільшує цитотоксичний вплив на клітини екзогенного сірководню.

Роль сірководню в патогенезі артеріальної гіпертензії та при ішемії міокарда

При проведенні клінічних досліджень було виявлено, що сірководень відіграє важливу роль у процесі підвищення артеріального тиску. Так, у пацієнтів із гіпертонічною хворобою 2–3-го ступеня було виявлено, що концентрація сірководню в плазмі крові значно нижча, ніж у пацієнтів із нормальним артеріальним тиском (Sun et al., 2007). Так само у хворих із портальною гіпертензією виявлено знижений рівень ендогенного сірководню порівняно з пацієнтами без гіпертензії. При цьому існує пряма залежність між тяжкістю захворювання та рівнем сірководню в крові: чим більше виражена гіпертензія – тим більший дефіцит сірководню.

В патогенезі артеріальної гіпертензії ключовим фактором може виступати вазоконстрикція, в свою чергу, сірководень здатен чинити вазорелаксуючу дію, попереджаючи розвиток захворювання. Механізм такої дії сірководню полягає у його взаємодії із калієвими каналами, які знаходяться в мембранах м'язових клітин. За рахунок відкриття цих каналів і відбувається розслаблення гладеньких м'язів та розширення судин. Окрім цього, вазодилату-

юча дія сірководню є також результатом активації NO-синтетази, що провокує вивільнення оксиду азоту [9].

В умовах ішемії міокарда спостерігаються низькі рівні рН, зменшення вмісту кисню і підвищення концентрації позаклітинного калію, що в подальшому призводить до порушення ритму, серцевої недостатності та навіть раптової серцевої смерті.

H₂S в даний час розглядається як ендогенна сигнальна молекула, яка відіграє важливу роль у серцево-судинній системі. У серці сірководень виробляється із L-цистеїну і накопичується у відносно високих локальних концентраціях та чинить протиішемічну дію за рахунок протиапоптотичної і протизапальної його дії.

Експериментально на щурах було виявлено, що стимуляція синтезу ендогенного сірководню за допомогою введення його попередника L-цистеїну призводить до зменшення реперфузійних порушень функції міокарда. Так, в дослідженнях L-цистеїн, що вводився на фоні блокади цистатіонін-γ-ліази – одного з ферментів його синтезу, – за допомогою DL-пропаргілгліцину, активізував метаболічні шляхи та посилював здатність міокарда справлятися з ішемічно-реперфузійним навантаженням [10].

Під час реперфузії одним з ушкоджувальних факторів міокарда є підвищення кількості активних форм кисню, що провокує розвиток оксидативного стресу. Водночас порушується тканинне дихання та синтез АТФ мітохондріями, що призводить до погіршення скоротливої функції серця. Саме тому антиоксидантні властивості сірководню покращують стан ішемізованого міокарда та попереджають подальше його ушкодження. Зокрема відбувається стимуляція сірководнем власної антиоксидантної системи кардіоміоцитів, яка може забезпечити повноцінне відновлення скоротливої функції серця.

Зофеноприл – особливий інгібітор АПФ з антиішемічними властивостями

Отже, сірководень – одна з важливих молекул, яка виробляється ендогенним шляхом та має низку ефектів, які можна широко застосовувати в лікарській практиці, зокрема:

- судинорозширюючий ефект;
- антиоксидантний вплив;
- антиішемічна дія;
- цитопротекторні властивості;
- кардіо- та нейропротективний ефект.

Всі перелічені властивості сірководню можна з успіхом застосовувати у клінічній практиці, якщо призначати лікарські засоби, що здатні підвищувати біодоступність сірководню, зокрема через брадикінін-залежну систему. Одним із таких препаратів є зофеноприл – сульфгідрильний інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ). В структурі зофеноприлу містяться дві сульфгідрильні групи, одна з яких утворює тіоефірний зв'язок з бензолним залишком, інша – міцно пов'язана з феніловим залишком. Доведено, що представники групи ІАПФ, які містять SH-групу, мають здатність до посилення коронарного кровотоку за рахунок зв'язку із NO. В результаті цього посилюються та подовжуються ефекти оксиду азоту: вазодилатуючий, антиатеросклеротичний, антиоксидантний, антипроліферативний, антиагрегаційний. Тобто відбувається зменшення проявів ендотеліальної дисфункції, яка є

однією з основних ланок в патогенезі серцево-судинних захворювань. Окрім цього, наявність SH-групи гальмує розвиток оксидативного стресу, який супроводжує хвороби судин.

За умов постійного прийому зофеноприлу у пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію або ішемічну хворобу серця, зменшуються прояви ішемії за рахунок здатності молекули зофеноприлу чинити такі ефекти:

- знижувати концентрацію ангіотензину II;
- зменшувати артеріальний тиск;
- знижувати загальний периферичний опір судин;
- запобігати реперфузійному ушкодженню міокарда;
- підвищувати рівень кінінів та парасимпатичний тонус;
- гальмувати активність внутрішньосерцевої системи ренін-ангіотензин-альдостерон;
- посилювати коронарний кровообіг;
- стимулювати ангіогенез.

Сучасний зофеноприл представлений в Україні препаратом Зокардіс® (компанії «BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)», Італія/Німеччина), який випускається у вигляді таблеток дозування 7,5 мг та 30 мг. Завдяки цьому препарату українські пацієнти мають змогу отримати якісне лікування артеріальної гіпертензії з додатковим антиішемічним ефектом, що значно розширює показання до застосування цього інгібітора АПФ. Призначення Зокардісу дає впевненість лікарю, що пацієнт буде мати контроль артеріального тиску, а також у нього надійно профілактуються наслідки ішемічної хвороби серця (напади стенокардії, перенесений інфаркт міокарда тощо). Відповідність ціна/якість, відмінність зофеноприлу від інших представників групи наявністю двох сульфгідрильних груп, додаткові ефекти у вигляді антиішемічного,

кардіопротекторного тощо, дозволяє називати цей засіб препаратом вибору для лікування артеріальної гіпертензії.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Ситдикова Г.Ф., Зефіров А.Л. Сероводород: от канализаций Парижа к сигнальной молекуле // Природа. – 2010. – №9. – С. 29–37.
2. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter / Gadalla M.M., Snyder S.H. // J. Neurochem. – 2010. – Vol. 113 (1). – P. 14–26.
3. Hermann A., Sidiikova G.F., Weiger T. Gasotransmitter fluchtige Ubertragerstoffe // Arzte Woche, SpringerMedizine. – 2010. – №42. – P. 10.
4. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase / Yang G., Wu L., Jiang B., Yang W. et al. // Science. – 2008. – Vol. 322 (5901). – P. 587–590.
5. Endogenous H₂S is involved in the development of spontaneous hypertension / Du J., Yan H., Tang C. // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2003. – Vol. 35 (1). – P. 102.
6. Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension / Beltowski J., Wójcicka G., Marciniak A., Jamroz A. // Life Sci. – 2004. – Vol. 74 (24). – P. 2987–3000.
7. Geng B., Yan H., Zhong G.Z., Zhang C.Y. et al. Hydrogen sul de: A novel cardiovascular functional regulatory gas factor // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2004. – Vol. 36. – P. 106.
8. Geng B., Yang J., Qi Y., Zhao J. et al. H₂S generated by heart in rat and its effects on cardiac functions // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. – Vol. 313. – P. 362–368.
9. Antioxidant Effects of Hydrogen Sulfide on Left Ventricular Remodeling in Smoking Rats Are Mediated via PI3K/Akt-Dependent Activation of Nrf2 / Xiang Zhou, Liangping Zhao, Jinning Mao, Jian Huang, Jianchang Chen // Toxicol. Sci. – 2015. – Vol. 144 (1). – P. 197–203.
10. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Гошовська Ю.В. Вплив стимуляції та блокади синтезу ендогенного сірководню на функцію серця в умовах ішемії–реперфузії // Фізіол. журн. – 2013. – Т. 59, №4.
11. Leva C., Mariscalco G., Ferrarese S. et al. The role of zofenopril in myocardial protection during cardioplegia arrest: an isolated rat heart model // J. Card. Surg. – 2006. – Vol. 21 (1). – P. 44–49.

Резюме

Сероводород – важная сигнальная молекула в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний: возможности терапевтического воздействия

О.Н. Барна, Н.В. Снигирь

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Заболевания сердечно-сосудистой системы имеют несколько сигнальных молекул, среди которых наибольшее значение имеют сероводород и оксид азота. Роль сероводорода долго оставалась без внимания, но сегодня известно, что уровень этого вещества изменяется во время течения патологических процессов в сердце или сосудах. Поэтому для лечения используют лекарственные средства, которые влияют на синтез и биодоступность сероводорода в организме. В группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) таким препаратом является зофеноприл (Зокардис®), который в своем составе имеет две сульфидрильные группы. Эта его особенность обеспечивает вазодилатационный, кардиопротекторный, антиоксидантный и антиишемический эффекты. Применение зофеноприла является патогенетически показанным при гипертонической болезни, особенно при ее сочетании с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: сероводород, ишемия, артериальная гипертензия

Summary

Hydrogen sulfide - an important signaling molecule in the pathogenesis of cardiovascular diseases: the possibility of therapeutic intervention

O.M. Barna, N.V. Snigir

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

Diseases of the cardiovascular system have several signal molecules, among which the most important are hydrogen sulphide and nitric oxide. The role of hydrogen sulfide has long been ignored, but today it is known that the level of this substance varies during the course of pathological processes in the heart or blood vessels. Therefore, for treatment use drugs that affect the synthesis and bioavailability of hydrogen sulphide in the body. In the group of ACE inhibitors such a drug is zofenopril (Zokardis®), which in its composition has two sulphhydryl groups. This feature provides vasodilator, cardioprotective, antioxidant and anti-ischemic effects. The use of zofenopril is pathogenetically shown in hypertensive disease, especially when combined with coronary heart disease.

Key words: hydrogen sulphide, ischemia, arterial hypertension