УДК 616.12-008.331.1: 543.272.55: 576.311.347

Н.А. Струтинська, Н.О. Дорофеєва, Г.Л. Вавілова, В.Ф. Сагач

Сірководень пригнічує кальційіндуковане відкривання мітохондріальної пори у серці щурів зі спонтанною гіпертензією

У дослідах in vivo та in vitro на мітохондріях, ізольованих із тканини серця щурів з нормальним тиском і щурів зі спонтанною гіпертензією, досліджували вплив донора сірководню NaHS, а також субстрату його біосинтезу L-цистеїну, на чутливість мітохондріальної пори (МП) до дії її природного індуктора Ca^{2+}. Виявлено концентраційну залежність впливу NaHS (10^{-6}–10^{-4} моль/л) на кальційіндуковане набухання мітохондрій серця у обох групах тварин. Донор сірководню у концентраціях 10^{-6}, 10^{-5} і 10^{-4} моль/л пригнічував кальційіндуковане відкривання МП (на 31, 76 і 100 % відповідно), що свідчить про його протекторний вплив на пороутворення, у серці щурів з нормальним тиском. Інгібування МП у серці щурів зі спонтанною гіпертензією потребувало на порядок вищої концентрації NaHS (10^{-5}–10^{-4} моль/л) на тлі підвищеної здатності органел до пороутворення. В експериментах in vivo при одноразовому внутрішньоочеревинному введенні L-цистеїну (10^{-3} моль/кг) показано зменшення чутливості МП до індуктора Ca^{2+} в обох групах. Пригнічення in vivo біосинтезу сірководню за допомогою специфічного блокатора цистатіонін-γ-ліази пропаргілгліцину (10^{-4} моль/кг) запобігало дії L-цистеїну у серці щурів з нормальним тиском на відміну від щурів зі спонтанною гіпертензією, де спостерігали зменшення підвищеної чутливості МП до Ca^{2+}. Таким чином, за фізіологічних умов і при гіпертензії як екзогенний, так і ендогенний сірководень чинить стабілізувальну дію на мембрани мітохондрій, підвищуючи резистентність органел до природного індуктора МП Ca^{2+}.

Ключові слова: сірководень, L-цистеїн, мітохондріальна пора, серце, гіпертензія, щури.

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія визначається як один із провідних чинників зростання серцево-судинних ускладнень, інвалідизації та зменшення тривалості життя [2, 7]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кожна третя доросла людина на планеті має підвищений артеріальний тиск. Проте механізм розвитку цього захворювання остаточно не з'ясований. Багато авторів пов'язують причину виникнення артеріальної гіпертензії з особливостями функціонування мембран мітохондрій і клітинним дефіцитом енергії, який зумовлений порушенням процесу утворення енергії в мітохондріях клітин і зменшенням продукції АТФ [2, 6, 8, 9].

Згідно з даними попередніх досліджень, гіпертензивні стани організму пов'язані з мітохондріальною дисфункцією. Остання характеризується зниженням мембранного потенціалу мітохондрій і ступеня спряження процесів окиснення і фосфорилювання, зниженням порога відкривання мітохондріальної пори (МП) та збільшенням її чутливості до індуктора Ca^{2+}. Це може спричиняти втрату енергії та тканинні ушкодження, якими супроводжується гіпертензія [3, 13]. Крім того, нами було показано, що газовий трансмітер сірководень (H_2S) бере участь у модуляції змін проникності мітохондріальних мембран за фізіологічних умов і за старіння. А саме, встановлений факт пригнічення кальційіндукованого відкривання МП у серці дорослих і

© Н.А. Струтинська, Н.О. Дорофеєва, Г.Л. Вавілова, В.Ф. Сагач

старих щурів [12]. Тому ми припустили дію сірководню в регуляції мітохондріальної дисфункції при гіпертензії.

Відомо, що H_2S відіграє роль у таких фізіологічних і патофізіологічних процесах, як кардіопротекція, регуляція тонусу судин, ангіогенез і проліферація гладенькоміязових клітин, довготривала синаптична потенціалізація тощо [11, 20, 21, 23]. В організмі синтез H_2S відбувається в результаті діяльності ферментів, що беруть участь у метаболізмі амінокислоти цистеїну: цистатіонін-γ-ліази, цистатіонін-β-синтази та 3-меркаптопіруват-сульфуртрансферази [20]. Дослідження, проведені з використанням специфічного інгібітора цистатіонін-γ-ліази DL-пропаргілгліцину та субстрату L-цистеїну, показали, що саме цей фермент відіграє ключову роль в утворенні H_2S у серцево-судинній системі [22]. Дані літератури свідчать про можливу участь ендогенного сірководню щодо розвитку артеріальної гіпертензії [17]. Наші попередні дослідження показали, що донор сірководню знижував кінцево-діастолічну жорсткість міокарда й артеріальну жорсткість у щурів зі спонтанною гіпертензією [5]. Інтенсифікація процесів окиснення і фосфорилювання під дією сірководню (in vivo) не супроводжувалася зниженням мембранного потенціалу мітохондрій та ступеня спряження процесів дихання і фосфорилювання [4]. Тому актуальним є дослідження ролі сірководню у модуляції змін проникності мітохондріальних мембран при гіпертензії.

Метою нашої роботи було вивчити вплив донора сірководню NaHS, а також субстрату його біосинтезу L-цистеїну у дослідах in vitro та in vivo на чутливість МП до дії Ca^{2+} у серці щурів зі спонтанною гіпертензією.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на дорослих щурах (6 міс, маса 220–250 г) лінії Вістар з нормальним тиском (I група) і щурах зі спонтанною гіпертензією (II група). Всі експериментальні процедури виконано згідно з Європейською Директивою Ради Громад від 24 листопада 1986р. (86/609/EEC). Тварин утримували на стандартному раціоні віварію. У кожній серії дослідів використано не менше ніж 10 тварин.

Серця, видалені з декапітованих щурів, промивали охолодженим 0,9%-м розчином KCl (4°C). Мітохондрії виділяли за допомогою диференційного центрифугування [9] і в суспензії органел визначали вміст білка за методом Лоурі.

Відкривання МП досліджували спектрофотометричною реєстрацією набухання мітохондрій, ізольованих із серця щурів. Для цього мітохондрії поміщали в інкубаційне середовище ізотонічного складу (ммоль/л): KCl – 120, тріс-HCl – 25, KH_2PO_4 – 3; pH 7,4 (кінцевий об'єм – 3 мл) і реєстрували зниження оптичної густини суспензії мітохондрій при λ=520 нм за 3 хв до і впродовж 15 хв їх набухання за наявності індуктора Ca^{2+}. Зміну рівня набухання органел визначали як різницю у відсотках між показником набухання мітохондрій на 15-й хвилині відносно вихідного значення. Концентрація білка становила 0,4 мг/мл. Як контроль використовували суспензію мітохондрій в інкубаційному середовищі за відсутності індуктора з подальшою реєстрацією оптичної густини протягом 15 хв. Одноразове введення щурам амінокислоти L-цистеїну здійснювали внутрішньоочеревинно за 30 хв до декапітації тварин. В іншому випадку, введення L-цистеїну (10^{-3} моль/кг) здійснювали через 30 хв після дії інгібітора ендогенного синтезу сірководню пропаргілгліцину.

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики з використанням програми Origin 7.0 («Microcall Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні дії NaHS у концентрації 10^{-6}–10^{-4} моль/л на кальційіндуковане набухання мітохондрій серця щурів з нормальним

тиском і зі спонтанною гіпертензією виявлено деякі відмінності (рис. 1). Показано, що в умовах преінкубації мітохондрій з донором сірководню у фізіологічних концентраціях 10^{-6}, 10^{-5} моль/л спостерігали дозозалежне зменшення рівня набухання органел серця у щурів з нормальним тиском на 31 і 76 % відповідно, що свідчить про його захисний ефект щодо відкривання МП (див. рис. 1,а). На рис. 1,б представлено результати досліджень дії NaHS щодо кальційіндукованого набухання мітохондрій у серці щурів зі спонтанною гіпертензією. Слід відмітити, що при концентрації 10^{-6} моль/л ефекту не спостерігалося, а у концентрації 10^{-5} моль/л NaHS зменшував рівень набухання органел серця на 21 %. Можливо, для відновлення та стабілізації мітохондріальних мембран у серці тварин з гіпертензією потрібна більша концентрація сірководню (10^{-4} моль/л; див. рис. 1,б), оскільки дані літератури вказують на зменшення його біосинтезу при різних патологічних станах, зокрема, при артеріальній і легеневій гіпертензії, хворобі Альцгеймера, пошкодженні слизової оболонки шлунка, цирозі печінки тощо [19]. Ми встановили, що ефективність донора сірководню у межах концентрацій 10^{-6}–10^{-4} моль/л була вища у щурів з нормальним тиском порівняно зі значеннями щурів зі спонтанною гіпертензією; можливо, через дефіцит вмісту ендогенного сірководню при гіпертензії (рис. 2). У концентрації, вищій за фізіологічну, NaHS (10^{-4} моль/л) попереджав кальційіндуковане відкривання МП: рівень набухання мітохондрій у серці щурів з нормальним тиском був навіть нижчим за контрольне значення, а у щурів зі спонтанною гіпертензією – практично збігався з ним. Зниження рівня набухання мітохондрій, оптична густина яких була більшою у порівнянні з нативними органелами серця щурів I групи при дії NaHS у концентрації 10^{-4} моль/л, можна пояснити особливостями конформаційних змін мембран органел, а також уповільненням їх метаболічної активності, що зумовлюють підвищену проникність мембран і пов'язане з цим відкривання МП.

Серце є важливим джерелом утворення ендогенного H_2S [16]. За даними літератури, його концентрація у серцево-судинній системі щурів становить (45,6±14,2) мкмоль/л, а утворення його у тканинах міокарда щурів прирівнюється до (18,64+4,49) нмоль·хв$^{-1}$·г$^{-1}$ білка [22]. Отримані нами результати вказують на те, що інгібування МП сірководнем відбувалося за фізіологічних його концентрацій, тобто при 1–50 мкмоль/л у тварин з нормальним тиском і потребувало на порядок

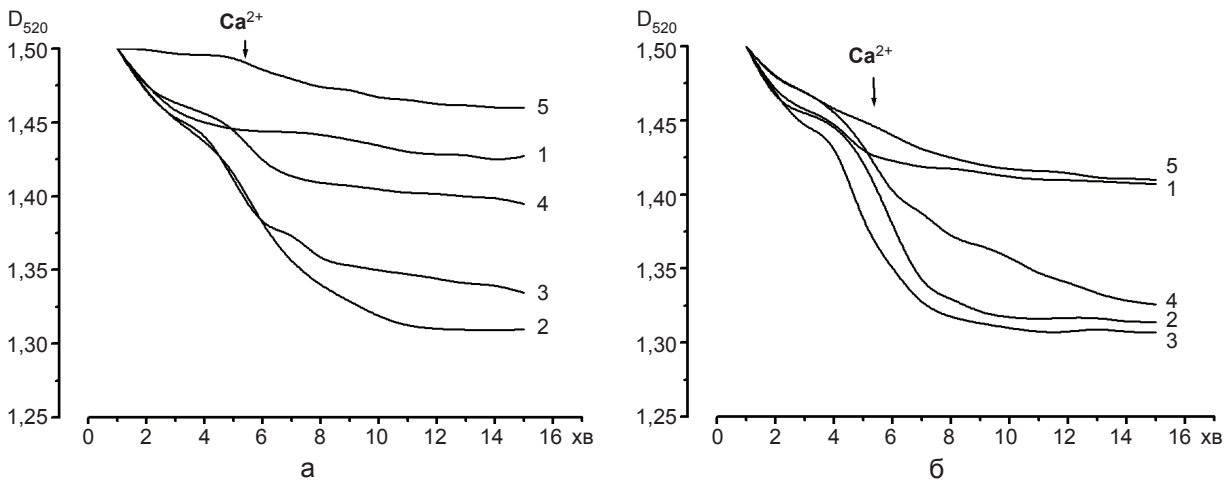

Рис. 1. Дія донора сірководню на кальційіндуковане набухання мітохондрій серця щурів з нормальним тиском (а) і зі спонтанною гіпертензією (б): 1 – контроль; 2 – дія Ca^{2+} (10^{-4} моль/л); 3, 4, 5 – преінкубація з NaHS (10^{-6}, 10^{-5},10^{-4} моль/л відповідно), дія Ca^{2+} (10^{-4} моль/л)

вищої концентрації 10-100 мкмоль/л у щурів зі спонтанною гіпертензією.

Для з'ясування ролі ендогенного сірководню щодо регуляції відкривання МП у серці щурів обох груп була проведена серія експериментів з використанням специфічного блокатора H_2S-синтезуючого ферменту цистатіонін-γ-ліази пропаргілгліцину для моделювання тим самим умов недостатності ендогенного синтезу сірководню (H_2S-дефіциту). В експериментах in vivo досліджували одноразове введення щурам обох груп амінокислоти L-цистеїну (10^{-3} моль/кг) як субстрату для синтезу сірководню та за умов попереднього введення пропаргілгліцину (10^{-4} моль/кг).

Так, після ін'єкції L-цистеїну було встановлено зменшення чутливості МП до індуктора Ca^{2+} у серці щурів обох груп (рис. 3,а,б). У разі концентрації Ca^{2+} 10^{-4} моль/л рівень набухання мітохондрій серця щурів обох груп був таким як при концентрації індуктора 10^{-7} моль/л. Це свідчить про збільшення на три порядки порогової концентрації іона, яка спричиняє набухання органел як у серці щурів з нормальним тиском, так і зі спонтанною гіпертензією. Цей факт пояснюється залученням L-цистеїну до ендогенних шляхів синтезу сірководню з наступною регуляцією пороутворення як за фізіологічних умов, так і при гіпертензії.

Натомість, після введення L-цистеїну щурам з нормальним тиском за умов попереднього інгібування пропаргілгліцином, не спостерігали ефекту щодо зміни чутливості МП до Ca^{2+}: концентраційна крива не відрізнялася від контрольної (див. рис. 3,а). Таким чином, введення пропаргілгліцину запобігало дії L-цистеїну щодо зменшення чутливісті МП до Ca^{2+}. Очевидно, в цьому разі спрацьовує один із механізмів інгібування утворення ендогенного H_2S за допомогою пропаргілгліцину, введення якого перешкоджає дії субстрату для ферменту цистатіонін-γ-ліази L-цистеїну. Інший ефект спостерігали у щурів зі спонтанною гіпертензією (див. рис. 3,б). Так, у разі введення L-цистеїну, за умов попереднього інгібування цистатіонін-γ-ліази, зменшувалася чутливість МП до дії Ca^{2+} за рахунок збільшення на два порядки концентрації індуктора, подібно до дії самого L-цистеїну. Отриманий ефект

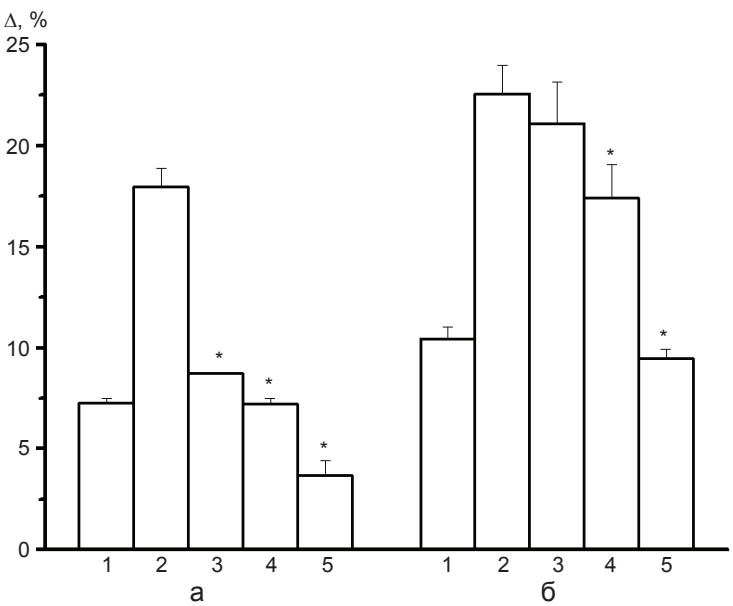

Рис. 2. Порівняння дії in vitro донора сірководня на набухання мітохондрій серця щурів з нормальним тиском (а) і зі спонтанною гіпертензією (б): 1 – контроль; 2 – дія Ca^{2+} (10^{-4} моль/л); 3,4,5 – преінкубація з NaHS (10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4} моль/л відповідно), дія Ca^{2+} (10^{-4} моль/л). *P<0,05, відносно набухання мітохондрій в умовах дії Ca^{2+} (10^{-4} моль/л)

можна пояснити можливим зниженням експресії H_2S-синтезуючого ферменту цистатіонін-γ-ліази (відсутність мішені дії пропаргілгліцину), розвитком недостатності ендогенного синтезу сірководню у тканинах серця та залученням амінокислоти L-цистеїну з її антиоксидантними властивостями до інших ендогенних шляхів метаболізму за участю амінокислотних функціональних SH-груп при гіпертензії.

Відомо, що концентрація H_2S у плазмі крові, експресія та активність ферменту цистатіонін-γ-ліази в аорті є зменшеною у щурів зі спонтанною гіпертензією. Застосування NaHS знижувало кров'яний тиск у таких тварин, але не у щурів з нормальним тиском. Інгібітор цистатіонін-γ-ліази пропаргілгліцин зменшував вміст H_2S у плазмі крові, в аорті і підвищував кров'яний тиск у останніх, але не у щурів зі спонтанною гіпертензією [19]. Таким чином, ми припускаємо, що зниження вмісту ендогенного сірководню спричиняє підвищення чутливості МП до Ca^{2+}, що свідчить про його участь у регуляції пороутворення у серці. Подібний ефект спостерігали у разі підвищення чутливості МП до дії індуктора Ca^{2+} за умов впливу інгібітора конститутивної NO-синтази L-NAME [14]. Дані літератури вказують на можливу взаємодію обох газових трансмітерів – H_2S та оксиду азоту (NO), що може мати важливе фізіологічне значення. Крім того, H_2S здатний як посилювати, так і послаблювати дилататорну дію NO в аорті щурів, тоді як саме NO індукує вивільнення H_2S у судинах щурів, а також підвищує експресію цистатіонін-γ-ліази у культурі гладеньком'язових клітин судин [18].

На рис.4 представлено порівняння дії інгібітора МП циклоспорину А (ЦсА) на кальційіндуковане набухання мітохондрій у серці щурів з нормальним тиском і зі спонтанною гіпертензією за умов введення їм L-цистеїну та інгібування пропаргілгліцином H_2S-синтезуючого ферменту. Так, у щурів з нормальним тиском інгібітор МП як при введенні L-цистеїну, так і цієї амінокислоти на тлі дії пропаргілгліцину, повністю запобігав кальційіндукованому набуханню мітохондрій у серці (див. рис. 4,а), а у щурів зі спонтанною гіпертензією – лише частково (на 54 %). Подібний ефект спостерігали як при введенні L-цистеїну (інгібування ЦсА становило 52 %), так і при дії цієї амінокислоти за умов попереднього введення пропаргілгліцину (інгібування ЦсА становило 53 %) у порівнянні

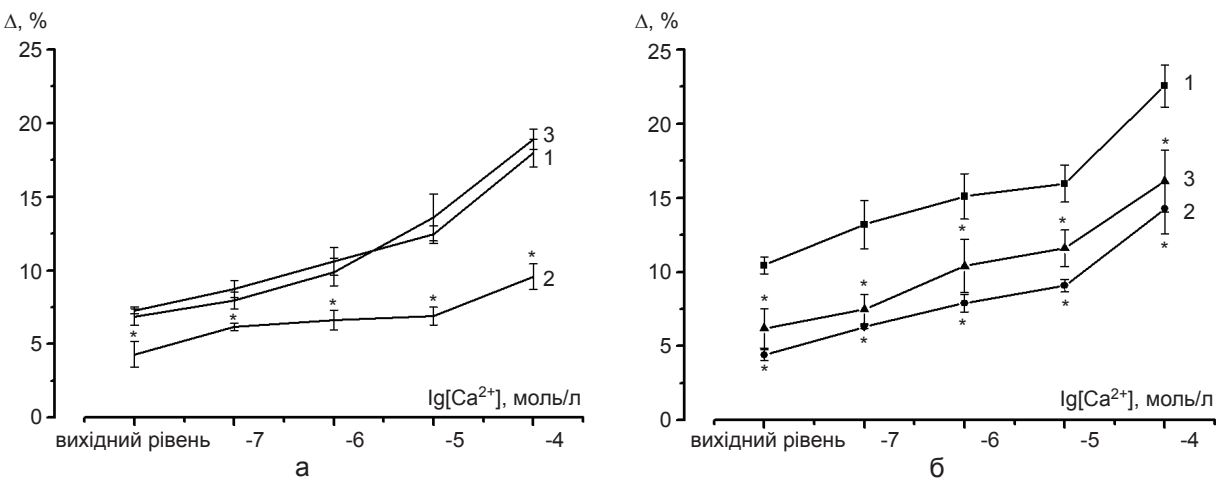

Рис. 3. Зміни чутливості мітохондріальної пори до індуктора її відкривання – Ca^{2+} у серці щурів з нормальним тиском (а) і зі спонтанною гіпертензією (б) за умов впливу in vivo L-цистеїну та пропаргілгліцину: 1 – контроль; 2 – дія L-цистеїну (10^{-3} моль/кг), 3 – попереднє введення пропагрілгліцину (10^{-4} моль/кг), дія L-цистеїну (10^{-3} моль/кг). *P<0,05 відносно контролю

з вихідним рівнем, що свідчить про наявність ЦсА-нечутливої компоненти МП. Отже, ефективність дії ЦсА як інгібітора МП була вища у щурів з нормальним тиском.

Дані літератури свідчать про те, що за умов спонтанної гіпертензії вміст H_2S, як і NO був зниженим [15]. Відомо, що NO є одним із найсильніших вазодилататорів, що продукується ендотелієм і залучений до судинної патології. Він відіграє важливу роль у регуляції функціонування мітохондрій у разі гіпертензії. Якщо молекула H_2S має сильні відновні властивості, ми робимо припущення, що протекторні її ефекти у фізіологічних концентраціях можуть бути пов'язані із захистом тіолових груп білків, зокрема одного з компонентів МП аденіннуклеотид-транслокази, від окиснення. Окрім того, до захисних ефектів, які спостерігаються при дії сірководню на мітохондрії, можуть бути також частково залучені мітохондріальні АТФ-залежні калієві канали, як нами було показано раніше [11].

Таким чином, результати наших досліджень дають підставу припустити, що гіпертензивні стани організму супроводжуються мітохондріальною дисфункцією, яка проявляється у збільшенні чутливості МП до дії Ca^{2+}, на тлі зниження ендогенного синтезу H_2S, що може спричиняти поширені тканинні ушкодження, пов'язані з хворобами серцево-судинної системи. Отримані нами результати свідчать про участь як екзогенного, так і ендогенного H_2S у модуляції змін проникності мітохондріальних мембран, зокрема, через інгібування кальційіндукованого відкривання МП у серці щурів зі спонтанною гіпертензією. Отже, за фізіологічних умов та при гіпертензії ендогенний H_2S імовірно чинить стабілізувальну дію на мембрани мітохондрій, підвищуючи резистентність органел до природного індуктора МП Ca^{2+}. Ми припустили, що за умов інгібування пропаргілгліцином цистатіонін-γ-ліази ендогенний вміст газового трансмітера може суттєво зменшуватися, що призводить до підвищення чутливості МП до кальцію. У зв'язку з цим знижений вміст H_2S при гіпертензії може бути наслідком або зменшення експресії H_2S-синтезуючого фермента цистатіонін-γ-ліази, або його каталітичної активності, тому сірководень може бути важливим регуляторним фактором у серцево-судинній системі за фізіологічних і патологічних умов, зокрема при гіпертензії.

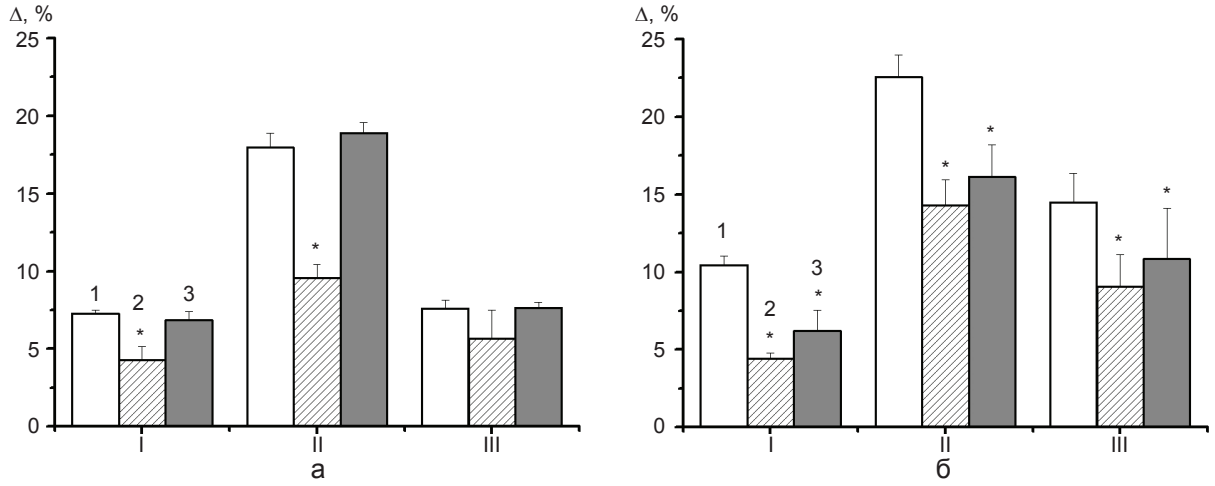

Рис. 4. Порівняння дії in vivo L-цистеїну та пропаргілгліцину на набухання мітохондрій серця щурів з нормальним тиском (а) і зі спонтанною гіпертензією (б): I – контроль; II – дія Ca^{2+} (10^{-4} моль/л); III – преінкубація з циклоспорином А (10^{-5} моль/л), дія Ca^{2+} (10^{-4} моль/л); 1 – вихідний рівень, 2 – L-цистеїн, 3 – пропаргілгліцин і L-цистеїн.*P<0,05 відносно вихідного рівня

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що донор сірководню NaHS (10^{-5}–10^{-4} моль/л) дозозалежно пригнічував кальційіндуковане відкривання МП у серці щурів зі спонтанною гіпертензією. Інгібування МП у серці цих тварин потребувало на порядок вищої концентрації донора у порівнянні зі щурами з нормальним тиском.

2. В експериментах in vivo при введенні щурам субстрату для синтезу сірководню L-цистеїну (10^{-3} моль/кг) показано зменшення чутливості МП до індуктора її відкривання Ca^{2+} у серці як у щурів з нормальним тиском, так і зі спонтанною гіпертензією.

3. За умов інгібування in vivo біосинтезу сірководню за допомогою пропаргілгліцину (10^{-4} моль/кг) введення щурам L-цистеїну (10^{-3} моль/кг) призводило до зменшення чутливості МП до Ca^{2+} у серці тварин зі спонтанною гіпертензією, тоді як у серці щурів з нормальним тиском пропаргілгліцин запобігав дії L-цистеїну як інгібітора МП.

Н. А. Струтинская, Н.А. Дорофеева, Г. Л. Вавилова, В. Ф. Сагач

СЕРОВОДОРОД ИНГИБИРУЕТ КАЛЬЦИЙИНДУЦИРОВАННОЕ ОТКРЫВАНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПОРЫ В СЕРДЦЕ КРЫС СО СПОНТАННОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В опытах in vivo и in vitro на митохондриях, изолированных из ткани сердца крыс со спонтанной гипертензией и крыс с нормальным давлением, исследовали влияние донора сероводорода NAHS, а также субстрата его биосинтеза L-цистеина, на чувствительность митохондриальной поры (МП) к действию природного индуктора Ca^{2+}. Установлена концентрационная зависимость между влиянием NaHS (10^{-6}–10^{-4} моль/л) и кальцийиндуцированным набуханием митохондрий сердца в обеих группах животных. Донор сероводорода в концентрациях $10^{-6,}$ 10^{-5} и 10^{-4} моль/л угнетал (на 31, 76 и 100 % соответственно) кальцийиндуцированное открывание МП, что свидетельствовало о его протекторном действии на порообразование в сердце крыс с нормальным давлением. Ингибирование МП в сердце крыс со спонтанной гипертензией требовало на порядок более высокой концентрации NaHS (10^{-5}–10^{-4} моль/л) на фоне повышенной способности органел к порообразованию. В экспериментах in vivo при одноразовом внутрибрюшинном введении L-цистеина (10^{-3} моль/кг) показано уменьшение чувствительности МП к индуктору Ca^{2+} в сердце обеих групп животных. Ингибирование in vivo биосинтеза сероводорода с помощью специфического блокатора цистатионин-γ-лиазы пропаргилглицина (10^{-4} моль/кг) предотвращало действие L-цистеина в сердце крыс с нормальным давлением в отличие от крыс со спонтанной гипертензией, где наблюдалось уменьшение повышенной чувствительности МП к Ca^{2+}. Таким образом, при физиологических условиях и при гипертензии как экзогенный, так и эндогенный сероводород оказывает стабилизирующее действие на мембраны митохондрий, повышая резистентность органелл к природному индуктору МП Ca^{2+}.

Ключевые слова: сероводород, L-цистеин, митохондриальная пора, сердце, гипертензия, крысы.

N.A. Strutynska, N.Dorofeyeva, G.L.Vavilova, V.F. Sagach

HYDROGEN SULFIDE INHIBITS CA^{2+}-INDUCED MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORE OPENING IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS

In experiments in vivo and in vitro on the mitochondria isolated from the control and spontaneously hypertensive rats (SHR) hearts, we studied the effects of a donor of hydrogen sulfide (H_2S), NaHS, and H_2S biosynthesis substrate, L-cysteine, on the sensitivity of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) opening to its natural inductor, Ca^{2+}. We found that NaHS (10^{-4}, 10^{-5} and 5 10^{-5} mol/ll) influenced the mitochondrial swelling in a concentration-dependent manner in control and spontaneously hypertensive rats. The H_2S donor NaHS used in physiological concentrations (10^{-6}, 10^{-5} and 5 10^{-5} mol/l) exerted the inhibiting effect on the Ca^{2+}-induced mPTP opening in control hearts (corresponding values of such effect were 31, 76, and 100%, respectively), while in spontaneously hypertensive rats hearts the protector effect of NaHS was observed only at its concentration of 10^{-5}-10^{-4} mol/l. In experiments in vivo, single intraperitoneal injections of L-cysteine (10^{-3} mol/kg) resulted in a decrease in the sensitivity of mPTP to it's inductor Ca^{2+} in control rats and SHR. In experiments in vivo in which we used a specific blocker of cystathionine-γ-lyase, propargylglycine (10^{-4} mol/kg) , with the further injections of L-cysteine we observed a decrease in the threshold Ca^{2+} concentration (that induce the mitochondrial swelling) by three orders of magnitude in SHR, but in control rats did not effect of L-cysteine. Thus, both endogenous and exogenous hydrogen sulfide inhibits Ca^{2+}-induced mitochondrial permeability transition pore opening, indicating its protective effect on pore formation in spontaneously hypertensive rats hearts. Therefore, our studies are indicative of the involvement of H_2S in modulation of changes in the permeability of mitochondrial membranes, which can be an important regulatory factor in the development of cardiovascular diseases.

Key words: hydrogen sulfide, L-cysteine, mitochondrial permeability transition pore, heart, hypertension, rats.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Science of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Будников Е.Ю., Постнов А.Ю., Дорощук А.Д., Афанасьева Г.В., Постнов Ю.В. Сниженная АТФ-синтезирующая способность митохондрий печени спонтанно гипертензивных крыс (SHR): роль кальциевой перегрузки митохондрий // Кардиология. – 2002. – № 12. – С. 47–50.
2. Горбась І.М. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 1. – С.13–18.
3. Дорофеєва Н.О., Гошовська Ю.В.,Сагач В.Ф. Мембранний потенціал мітохондрій серця і швидкість споживання кисню у щурів із генетично детермінованою артеріальною гіпертензією // Фізіол. журн. – 2011. – **57**, №3 – С.3–9.
4. Дорофеева Н.А., Сагач В.Ф. Влияние сероводорода на функционирование митохондрий сердца спонтанно гипертензивных крыс // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2012. – №2(**28**). – С.116–119.
5. Дорофеєва Н.О., Кузьменко М.О., Сагач В.Ф. Вплив донору сірководню на функцію серця спонтанно гіпертензивних щурів // Таврич. мед.-биол. вестн. – 2012. – №3, ч.1(**59**). – С.92–94.
6. Дорощук А.Д. Структурно-функциональные особенности митохондрий при экспериментальной гипертонии различного генеза: Автореф. дис. … канд. биол. наук: – М., 2007. – 17 с.
7. Коваленко В.М. Талаева Т.В., Братусь В.В. Значимость артериальной гипертензии как фактора сердечно-сосудистой патологии, механизмы ее проатерогенного действия // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 3.
8. Постнов А.Ю. Некоторые молекулярные и клеточно-тканевые характеристики патогенеза артериальной гипертензии: особенности наследования и клеточной энергетики (экспериментальное исследование): Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 18 с.
9. Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Будников Е.Ю., Дорощук А.Д., Постнов А.Ю. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления // Кардиология. – 2008. – № 8. – С. 49–59.
10. Сагач В.Ф., Вавілова Г.Л., Струтинська Н.А., Рудик О.В. Старіння підвищує чутливість до індукторів мітохондріальної пори в серці щурів // Фізіол. журн. – 2004. – **50**, №2. – С.49–63.
11. Семенихіна О.М., Базилюк О.В., Коркач Ю.П., Сагач В.Ф. Роль та механізми впливу сірководню на скоротливу активність гладеньких м'язів різних судин щурів // Там само. – 2011. – **57**, № 4 – С.3–11.
12. Струтинська Н.А., Семенихіна О.М., Чорна С.В., Вавілова Г.Л., Сагач В.Ф. Сірководень пригнічує кальційіндуковане відкривання мітохондріальної пори у серці дорослих і старих щурів // Там само. – 2011. – **57**, № 6. – С.3–14.
13. Струтинська Н.А., Дорофеєва Н.О., Вавілова Г.Л., Сагач В.Ф. Підвищена чутливість мітохондріальної пори до індуктора Ca^{2+} у серці щурів зі спонтанною гіпертензією // Там само. – 2012. – №6. – С.
14. Шиманская Т.В., Добровольский Ф.В., Вавилова Г.Л., Струтинская Н.А., Рудык Е.В., Сагач В.Ф. NO-зависимая модуляция чувствительности открытия митохондриальной поры при ишемии–реперфузии изолированного сердца // Рос. физиол. журн. – 2009. – **95**, №1 – С.28–37.
15. Aguilera-Aguirre L., Gonzalez-Hernandez J.C., Perez-Vazquez V., Ramırez J., Clemente-Guerrero M., Villalobos-Molina R., Saavedra-Molina A. Role of intramitochondrial nitric oxide in rat heart and kidney during hypertension // Mitochondrion. – 2002. – P. 413–423.
16. Chang L., Geng B., Yu F., Zhao J., Jiang H., Du J, Tang C. Hydrogen sulfide inhibits myocardial injury induced by homocysteine in rats // Amino Acids. – 2008. – **34**. – P. 573 – 585.
17. Junbao D., Hui Y., Chaoshu T. Endogenous H2S in involved in the development of spontaneous hypertension // J. Peking. Univ.[Health Sci.]. – 2003. – № 35. – P.102.
18. Li L., Hsu A., Moore P.K. Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulphide in the cardiovascular system and in inflammation – a tale of three gases// Pharmacol. Ther. – 2009. – **123**. – P. 386–400.
19. Lowicka E., Beltowski J. Hydrogen sulfide (H_2S) – the third gas of interested for pharmacologists // Pharmacol. Rep. – 2007. – **59**. – P. 4–24.
20. Mancardi D., Penna C., Merlino A., Del Soldato P, Wink D.A., Pagliaro P. Physiological and pharmacological featurers of the novel gasotransmitter : hydrogen sulphide // Biochem. Biohys. Acta. – 2009. – **1787**. – P. 864–872.
21. Skovgaard N, Gouliaev A, Aalling M, Simonsen U. The role of endogenous H2S in cardiovascular physiology // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2011. – **12**, № 9. – P. 1385–1393.
22. Whiteman M., Moore P.K. Hydrogen sulfide and the vasculature: a novel vasculoprotective entity and regulator of nitric oxide bioavailability // J. Cell. Mol. Med. – 2009. – **13**. – P. 488–507.
23. Yang G., Wu L., Jiang B., Yang W., Qi J. H_2S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine γ-lyase // Science. – 2008. – **322**. – P. 587–590.

Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
E-mail: dorofeyva@mail.ru

Матеріал надійшов до редакції 07.12.2012