

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей

Представлены данные зарубежных исследователей за последние 15 лет, посвященные эндогенному биосинтезу и биологической роли сероводорода в микромолярных количествах, который дополнил уже два известных газотрансмиттера — OH и NO. Несмотря на незначительный период со дня открытия физиологических свойств сероводорода (около 20 лет), установлено, что этот газотрансмиттер играет ключевую роль в регуляции нервной (нейронная передача сигнала), сердечно-сосудистой (расслабление гладких мышц), иммунной (противовоспалительный и цитопротекторный агент) сенсорной, желудочно-кишечной (выход инсулина) системы, а также в метаболизме различных органов. В настоящее время ведется изучение роли H_2S в патогенезе различных заболеваний (нейродегенеративные болезни, сахарный диабет, сердечная недостаточность). Перспективными являются разработки по созданию препаратов, которые выступают либо в качестве экзогенных доноров H_2S , либо в роли блокаторов биосинтеза H_2S . С учетом того факта, что H_2S является представителем несинаптического способа межклеточной коммуникации, основанного на диффузии молекул неорганических соединений по межклеточному пространству во всех направлениях и действию на отдаленные от их места образования несинаптические рецепторы, предлагается строго дозированно использовать и экзогенный H_2S для лечения ряда заболеваний человека.

Ключевые слова: газовые трансмиттеры, сероводород, биологические эффекты, перспективы лечебного применения.

(Для цитирования: Колесников С.И., Власов Б.Я., Колесникова Л.И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (2): 237–241. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1318)

Введение

В последнее время не вызывает сомнения существование, помимо синаптической формы передачи информации (от нейрона к нейрону или от нейрона к эффекторной клетке), другого способа ее передачи — с участием газовых молекул, к которым относят оксид азота (NO), оксид углерода (CO), а в последнее время — и сероводород (H_2S) [1]. Эти летучие неорганические соединения, в отличие от других биологически активных молекул, легко проникают через мембраны любых клеток, не связываются ни с какими рецепторами на поверхности клетки, а взаимодействуют непосредственно с внутриклеточными

белками [2]. Среди известных к настоящему времени метаболических регуляторов такого рода H_2S наименее изучен [3].

Непосредственные исследования биологического действия сероводорода начались на рубеже XX в., но посвящены они были преимущественно изучению токсических свойств сероводорода [4], токсичность которого в 5 раз выше, чем у угарного газа (CO). Рассматривать сероводород в качестве сигнальной молекулы, которая не только является токсическим агентом, но и участвует в регуляции функциональной активности различных клеток животного организма, стали только в конце XX в. Начало исследованиям в этой области положили японские иссле-

S.I. Kolesnikov, B.Ya. Vlasov, L.I. Kolesnikova

Scientific Center of the Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russian Federation

Hydrogen as a Third Essential Gas Molecule in Living Tissues

The data of foreign studies over the last 15 years devoted to endogenous synthesis and biological role of hydrogen sulfide in micromolar quantities which complemented the already two well-known gas transmitters — OH and NO are presented in this review. Despite the short period since the physiological properties of hydrogen sulfide were opened (about 20 years) it was found that this gas transmitter plays a key role in the regulation of nerve (neural signal transmission), cardiovascular (relaxation of smooth muscles), immune (anti-inflammatory and cytoprotective agent) sensory, gastrointestinal (output of insulin) systems and in the metabolism of various organs. Currently the role of H_2S in the pathogenesis of different diseases, neurodegenerative diseases, diabetes, heart failure) is being studying. The developments of drugs that act as either exogenous donors H_2S or blockers of the biosynthesis of H_2S are promising. With consideration the fact that H_2S is a representative of non-synaptic way of intercellular communication based on diffusion of molecules of inorganic compounds in the intercellular space in all directions and effect on distant from their place of formation non-synaptic receptors it is suggested to use exogenous H_2S in strict proportion for the treatment of a number of human diseases.

Key words: gas transmitters, hydrogen sulfide, biological effects, the prospects for medical application.

(For citation: Kolesnikov S.I., Vlasov B.Ya., Kolesnikova L.I. Hydrogen as a Third Essential Gas Molecule in Living Tissues. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (2): 237–241. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1318)

дователи К. Abe и Н. Kimura, которые в 1996 г. впервые описали возможность синтеза сероводорода в тканях головного мозга и указали на его способность регулировать функции клеток [5].

Хотя сероводород был обнаружен в тканях головного мозга еще в 1980-х гг., первоначально его сочли за артефакт, который образовался вследствие быстрого повышения концентрации сульфидов в тканях после смерти. При этом появление сероводорода связывали с его высвобождением из дисульфидных соединений серы (так называемых sulfane sulfur) во время препарирования тканей [6].

В настоящее время сероводород, как и NO и CO, отнесен к группе так называемых газотрансмиттеров — газообразных внутриклеточных сигнальных молекул, выполняющих в клетке специфические регуляторные функции. H₂S хорошо растворяется в липофильных веществах [1]. Его растворимость в липидах в 5 раз превосходит растворимость в воде, что обуславливает хорошую проникающую способность H₂S через мембранные структуры клетки и не требует участия специальных ионтранспортных систем. Константа проницаемости (P_M) сероводорода через бислоиные липидные мембраны достаточно высока и составляет 0,5±0,4 см/с (для сравнения, P_M для кислорода составляет примерно 0,0050±0,0006 см/с) [7]. Это позволяет считать сероводород высокодоступной молекулой, эффективно осуществляющей свои функции внутри клеток. В организме человека и животных высокие концентрации сероводорода присутствуют в кишечнике благодаря бактериям, утилизирующим сульфаты и серосодержащие аминокислоты (цистеин, метионин), а также серосодержащие вещества, полисахариды и липиды [8]. Физиологические концентрации сероводорода варьируют в различных органах и составляют 1–100 нмоль/г ткани [9]. При высокой концентрации (более 1,0 мг/л) однократное вдыхание H₂S может вызвать мгновенную смерть [4].

Биосинтез сероводорода

Внутриклеточный синтез сероводорода осуществляется в различных клетках животного организма. В настоящее время известно 3 фермента, в результате работы которых синтезируется сероводород: цистотионин-β-синтаза (CBS), цистотионин-γ-лиаза (CSE) и 3-меркаптопируват-сульфуртрансфераза (3MST). При этом CBS осуществляет синтез сероводорода преимущественно в нервных клетках. В гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, сокращение и расслабление которых обеспечивает изменение тонуса последних, синтез сероводорода осуществляет фермент CSE [10, 11], а в эндотелиальных клетках, выстилающих изнутри просвет сосуда, — 3MST [12, 13].

Все 3 фермента используют в качестве субстрата для синтеза сероводорода серосодержащую аминокислоту L-цистеин, катализируя реакцию его десульфидгидратации: происходит отщепление от цистеина атома серы без последующего его окисления, что ведет к образованию H₂S. Под действием CSE происходит преобразование цистина (дисульфид цистеин) до тиоцистеина, пирувата и аммиака с последующим неферментативным преобразованием тиоцистеина до цистеина и H₂S. В то же время CBS использует несколько другой путь синтеза H₂S, который заключается в конденсации гомоцистеина с цистеином и последующем образовании цистатионина [10]. В качестве субстрата синтеза сероводорода могут использоваться и другие серосодержащие аминокислоты, такие как метионин и цистин.

Фермент 3MST функционирует в комплексе с другим ферментом — цистениаминотрансферазой (CAT). Выделяют митохондриальную и цитозольную форму CAT. Используя в качестве субстрата серосодержащую аминокислоту L-цистеин и α-кетоглутарат, CAT продуцирует 3-меркаптопируват (3MP), из которого при участии фермента 3MST синтезируется непосредственно H₂S [14]. В отсутствие α-кетоглутарата синтез H₂S прекращается.

Биологические эффекты сероводорода

H₂S как газотрансмиттер проникает через мембраны клеток без помощи специфических транспортных молекул. В микромолярных концентрациях H₂S, полученный *in vitro* из Na₂S или NaHS [15, 16], обладает цитопротекторными свойствами, которые могут быть связаны с его способностью нейтрализовать различные активные формы молекул (например, пероксинитриты, хлорноватистая кислота и гомоцистеин). Действие H₂S связано с модуляцией функционирования внутриклеточных каспаз или киназ (p-38, c-JUN N-терминал протеинкиназа 1/2, ERK1/2, PI3K), активацией ядерного фактора — κ B и κ B-зависимых белков (индуцибельная NO-синтаза, циклооксигеназа-2, межклеточная адгезивная молекула-1), а также со снижением антиапоптотического фактора Bcl-2 [2].

В организме H₂S стимулирует антиоксидантную систему наряду с известными антиоксидантами (в т.ч. с N-ацетилцистеином, глутатионом и супероксиддисмутазой) и оказывает цитопротекторное действие [15]. Угнетение эндогенного синтеза H₂S увеличивает цитотоксическое воздействие на клетки организма экзогенного H₂S.

Установлено, что эндогенный H₂S необходим для защиты почек от травм и дисфункций при ишемии/реперфузии, а введение NaHS уменьшает степень возникновения дизрегуляций и морфологических изменений почек [2]. В то же время высокие миллимолярные концентрации H₂S оказывают цитотоксическое действие на клетки, приводя к активации свободнорадикальных процессов, мобилизации кальция, истощению глутатиона, внутриклеточному высвобождению железа, а также индукции путей митохондриальной клеточной гибели.

В нейронах H₂S способствует синтезу циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) путем активации аденилатциклазы и цАМФ-зависимых реакций [17], содействует индукции LPT (усиление передачи сигнала между нейронами) в гиппокампе, в центральной нервной системе посредством активации N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA) [6], регулирующих окислительно-восстановительные процессы и принимающих участие в нейротрансмиссии [18].

В астроцитах и глии H₂S увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca²⁺ [17]. Он может регулировать синаптическую активность путем модулирования активности нейронов и глии [19]. Увеличение внеклеточной концентрации калия при возбуждении нейронов приводит к деполяризации астроцитов и активации электрогенных котранспортеров — бикарбоната натрия (Na⁺/HCO₃⁻). Активация котранспортеров приводит к повышению внутриклеточного pH в астроцитах. Как и для других газотрансмиттеров, для H₂S нет селективного рецептора, отвечающего за его биологические эффекты.

Гемопротеины являются ключевыми молекулярными объектами, принимающими участие в газовом транспорте, накоплении, взаимодействии и индикации газов. Они имеют широкий диапазон лигандов, в т.ч. CO [20],

NO [21] и H₂S [22]. Связывание лиганда с гемом и диссоциация этого комплекса формируют конкурирующие способности между этими газами.

Гемопротеины выполняют 4 главные функции: транспортную, электронно-транспортную, окислительно-восстановительную и сенсорную.

Транспортная функция гемопротеинов связана с переносом кислорода гемоглобином. Окислительно-восстановительные реакции происходят в каталитических сайтах специфических ферментов. Железо гема активируется кислородом и формирует высоковалентное состояние. Ферменты, которые катализируют реакции кислород-субстрат, относятся к оксигеназам (например, гемоксигеназа, HO, NO-синтаза). Гемовые группы передают сигнал в функциональный сайт протеина. Примерами данных ферментов являются CBS и гуанилатциклаза. Ингибиторы гуанилатциклазы не влияют на способность H₂S ослаблять кровеносные сосуды, поэтому действие H₂S не зависит от данного фермента. Ковалентно связанный H₂S с гемом *in vitro* модулирует гемсодержащие ферменты [23]. Сигнальный механизм NO связан с процессом нитрозолирования — модификации, при которой нитрозольные группы посттрансляционно присоединяются к протеинам. Помимо процесса S-нитрозолирования существует еще один процесс тиольной модификации цистеина — S-сульфгидрация. С помощью масс-спектрометрического анализа установлено, что присоединение дополнительной серы к тиоловым группам (SH) цистеина приводит к образованию гидроперсульфида (SSH). Таким образом, сигнальный механизм H₂S связан с сульфгидрацией [22].

Процесс S-сульфгидрации в отличие от S-тиоляции (образование смешанных дисульфидных белков с глутатионом), которая блокирует тиоловые группы протеинов, приводит к образованию SSH-групп и увеличивает химическую реактивность. β-Тубулин, актин и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа — пример базальных сульфгидрированных протеинов. Их сульфгидрация происходит при физиологических уровнях L-цистеина (0,6–1 мкмоль/л) с максимальной стимуляцией. Нитрозолирование *GAPDH* снижает его каталитическую активность, тогда как H₂S, синтезированный из L-цистеина CSE, вызывает повышение его активности. Кроме того, сульфгидрация способствует полимеризации актина, не влияя при этом на его деполимеризацию [22].

H₂S препятствует апоптозу полиморфно-ядерных клеток путем ингибирования белка p38 каспазы 3 [22]. Ионы HS продлевают время жизни гранулоцитов (за исключением лимфоцитов и ацидофильных гранулоцитов), а также нейтрофилов, ускоряя протекание воспалительных процессов и предупреждая развитие новых. H₂S участвует в реакциях, продуктами метаболизма которых являются пер- и полисульфиды. Связывание сульфида с гемом или миоглобином приводит к образованию сульфгемом или сульфмиоглобина. H₂S регулирует клеточные пути сигнальной трансдукции [24], приводя к изменениям экспрессии различных генов и их продуктов, в т.ч. тиоредоксинредуктазы и интерлейкина 1β.

Снижение синтеза H₂S было продемонстрировано в ходе исследования сосудов у спонтанно гипертонивных крыс при экспериментальной сформированной гипоксии путем блокады NO-синтазы, а также при индуцированной легочной гипертонии. Введение экзогенного донора H₂S вызвало выраженный терапевтический эффект в данных модельных объектах.

Как показали многочисленные исследования, одной из систем, где сероводород играет ключевую роль как сиг-

нальная молекула, является сердечно-сосудистая система, в частности кровеносные сосуды. Осуществляя свое регуляторное действие в сосудах артериального русла, он принимает активное участие в регуляции артериального давления [25–28].

Исследования на людях позволили установить, что в группе лиц с нормальными показателями артериального давления концентрация H₂S в плазме крови составляла 34 мкМ, тогда как у больных артериальной гипертензией его содержание было снижено до 20 мкМ. Назначение больным артериальной гипертензией ингаляций сероводорода способствовало снижению показателей артериального давления [29]. При проведении исследований на крысах обнаружили, что внутривенное болюсное введение раствора сероводорода вызывало у них дозозависимое снижение артериального давления [10].

В условиях *in vitro* донор сероводорода гидросульфид натрия (NaHS), активно используемый в экспериментальной практике, также вызывал расслабление различных отделов артериального и венозного русла: грудной, мезентериальной, почечной артерии, аорты, воротной вены и т.д. Несмотря на существенную роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса, его удаление не оказывало существенного влияния на эффекты сероводорода в гладкомышечных клетках [10]. Это свидетельствует о прямом влиянии сероводорода на гладкомышечные клетки через присущие им регуляторные механизмы. Расслабляющее действие сероводорода на гладкомышечные клетки преимущественно связано с открыванием особых структур в их мембране — калиевых каналов, чувствительных к концентрации внутриклеточного источника энергии — аденозинтрифосфата (АТФ) [30, 31].

Связываясь с серосодержащими группами белков этих каналов, сероводород изменяет их пространственную конфигурацию и тем самым способствует открытию каналов [13, 20, 32]. Открытие калиевых каналов ведет к увеличению выхода ионов калия из клетки в межклеточное пространство. В то же время активация АТФ-чувствительных калиевых каналов сопровождается инактивацией потенциалчувствительных кальциевых каналов L-типа, обеспечивающих поступление ионов кальция (Ca²⁺) в клетку. Высокая внутриклеточная концентрация Ca²⁺ является необходимым условием развития сократительного ответа со стороны мышечной клетки. Закрывание кальциевых каналов способствует снижению концентрации свободного внутриклеточного Ca²⁺ [29]. Эти процессы в совокупности запускают механизмы расслабления в гладкомышечных клетках, что, в конечном итоге, приводит к снижению тонуса кровеносных сосудов и артериального давления в целом [33, 34].

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о важной роли H₂S в процессах внутриклеточного метаболизма и осуществлении контроля над фундаментальными клеточными процессами. Подводя итог, следует отметить, что эта сигнальная молекула играет важную роль в регуляции нервной (процессы нейронной передачи сигнала), сердечно-сосудистой (расслабление гладких мышц), иммунной (противовоспалительный и цитопротекторный агент), сенсорной, желудочно-кишечной (выход инсулина) системы, а также в метаболизме в различных органах. В настоящее время ведется изучение роли H₂S в патогенезе разных заболеваний (нейродегенеративные болезни, сахарный диабет, сердечная недостаточность)

[13]. Перспективными являются разработки по созданию препаратов, которые выступают либо в качестве экзогенных доноров H₂S, либо в роли блокаторов биосинтеза H₂S [31]. С учетом того, что H₂S является представителем несинаптического способа межклеточной коммуникации, основанного на диффузии молекул неорганических соединений по межклеточному пространству во всех направлениях и действии на отдаленные от их места образования несинаптические рецепторы, предлагается строго дозировано использовать и экзогенный H₂S для лечения ряда заболеваний животных и человека [2, 19, 35–38].

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента РФ (№ НШ-5646.2014.7).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Wang R. Signal transduction and the gasotransmitters: NO, CO and H₂S in biology and medicine. *Totowa: Humana Press*. 2004. 392 p.
- Tripatara P., Patel N.S., Collino M., Gallicchio M., Kieswich J., Castiglia S. Generation of endogenous hydrogen sulfide by cystathionine gamma-lyase limits renal ischemia/reperfusion injury and dysfunction. *Lab. Invest.* 2008; 88: 1038–1048.
- Carsten A.W. Hydrogen sulfide: a new gaseous signal molecule and blood pressure regulator. *J. Nephrol.* 2009; 22: 173–176.
- Fiorucci S., Distrutti E., Cirino G., Wallace J.L. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver. *J. Gastroenterol.* 2006; 131: 259–271.
- Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J. Neurosci.* 1996; 16: 1066–1071.
- Kimura Y., Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *FASEB J.* 2004; 18: 1165–1167.
- Mathaia J.C., Missnerb A., Ku P. et al. No facilitator required for membrane transport of hydrogen sulfide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106: 16633–16638.
- Li L., Moore P.K. Putative biological roles of hydrogen sulfide in health and disease: a breath of not so fresh air? *Trends Pharmacol. Sci.* 2008; 29: 84–90.
- Reiffenstein R.J., Hulbert W.C. Toxicology of hydrogen sulfide. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1992; 32: 109–134.
- Lowicka E., Beltowski J. Hydrogen sulfide — the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol. Reports.* 2007; 59: 4–24.
- Wagner C.A. Hydrogen sulfide: a new gaseous signal molecule and blood pressure regulator. *J. Nephrol.* 2009; 22: 173–176.
- Kamoun P. Endogenous production of hydrogen sulfide in mammals. *Amino Acids.* 2004; 26: 243–254.
- Stipanuk M.H., Beck P.W. Characterization of the enzymic capacity for cysteine desulphydration in liver and kidney of the rat. *Biochem. J.* 1982; 206: 267–277.
- Shibuya N., Milkanai Y., Kimura Y., Nagahara N., Kimura H. Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide. *J. Biochem. Adv. Access.* 2009; 146: 623–626.
- Whiteman M., Armstrong J.S., Chu S.H., Jia-Ling S., Wong B.S., Cheung N.S., Halliwell B. The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite «scavenger»? *J. Neurochem.* 2004; 90: 765–768.
- Yan S.K., Chang T., Wang H., Wu L., Wang R., Meng Q.H. Effects of hydrogen sulfide on homocysteine-induced oxidative stress in vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 361: 485–491.
- Rinaldi L., Gobbi G., Pambianco M., Micheloni C., Mirandola P., Vitale M. Hydrogen sulfide prevents apoptosis of human PMN via inhibition of p38 and caspase 3. *Lab. Invest.* 2006; 86: 391–397.
- Qu K., Lee S. W., Bian J.S., Low, C.M.; Wong, P.T. Hydrogen sulfide: neurochemistry and neurobiology. *Neurochem. Int.* 2008; 52: 155–165.
- Kimura H., Nagai Y., Umemura K., Kimura Y. Physiological roles of hydrogen sulfide: Synaptic modulation, neuroprotection, and smooth muscle relaxation. *Antioxid. Redox. Signal.* 2005; 7: 795–803.
- Antonini E., Brunori M. Hemoglobin and myoglobin in their reactions with ligands. *Amsterdam: North-Holland Publishing.* 1971. 393 p.
- Yonetani T., Tsuneshige A., Zhou Y., Chen X. Electron paramagnetic resonance and oxygen binding studies of anitrosyl hemoglobin: a novel oxygen carrier having NO assisted allosteric functions. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 20323–20333.
- Mustafa A.K., Gadalla M.M., Snyder S.H. Signaling by gasotransmitters. *Sci. Signal.* 2009; 2: 2.
- Hill B.C., Woon T.C., Nicholls P., Peterson J., Greenwood C., Thomson A.J. Interactions of sulphide and other ligands with cytochrome c oxidase. An electron paramagnetic resonance study. *Biochem. J.* 1984; 224: 591–600.
- Yang G., Cao K., Wu L., Wang R. Cystathionine gamma-lyase overexpression inhibits cell proliferation via a H₂S-dependent modulation of ERK1/2 phosphorylation and p21Cip/WAK-1. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 49199–49205.
- Beltowski J. Hydrogen sulfide as a biologically active mediator in the cardiovascular system. *Postepy. Hig. Med. Dosw.* 2004; 58: 285–291.
- Geng B., Yang J., Qi Y., Zhao J., Peng Y., Du J., Tang C. H₂S generated by heart in rat and its effects on cardiac function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 313: 362–368.
- Smith R.P. A short history of hydrogen sulfide. *American Scientist.* 2010; 98: 6.
- Skovgaard N., Gouliaev A., Aalling M., Simonsen U. The Role of Endogenous H₂S in Cardiovascular Physiology. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2011; 12: 1385–1393.
- Wang R. Hydrogen sulfide: the third gasotransmitter in biology and medicine. *Antioxid. Redox. Signal.* 2010; 12: 1061–1064.
- John L.W. Physiological and pathophysiological roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract. *Antiox. Redox. Signal.* 2010; 12: 1125–1133.
- Wang R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J.* 2002; 16: 1792–1798.
- Jang G., Wu L., Liang W., Wang R. Direct stimulation of K (ATP) channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells. *Mol. Pharmacol.* 2005; 68: 1757–1817.
- Zhao W., Wang R. H₂S induced vasorelaxation and underlying cellular and molecular mechanisms. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2002; 283: 474–480.
- Zhao W., Zhang J., Lu Y., Wang R. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous K (ATP) channel opener. *EMBO J.* 2001; 20: 6008–6016.
- Lavu M., Bhushan S., Lefler D.J. Hydrogen sulfide-mediated cardioprotection: mechanisms and therapeutic protection. *Clin. Sci.* 2011; 120: 219–229.

36. Nakao A., Sugimoto R., Billiar T. R., McCurry K. R. Therapeutic antioxidant medical gas. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2009; 44: 1–13.
37. Wei G., Ze-yu C., Yi-zhun Z. Hydrogen sulfide and translational medicine. *Acta Pharmacol. Sinica.* 2013; 34: 1284–1291.
38. Warena M.W., Steele J.A., Karpinski E., Reiffenstein R.J. Hydrogen sulfide in combination with taurine or cysteic acid reversibly abolishes sodium currents in neuroblastoma cells. *Neurotoxicology.* 1989; 10: 191–199.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Колесников Сергей Иванович, доктор медицинских наук, академик РАН, главный научный сотрудник НЦ ПЗСРЧ, заслуженный деятель науки РФ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, **тел.:** +7 (3952) 20-76 36, **e-mail:** sikolesnikov2012@gmail.com

Власов Борис Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы НЦ ПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, **тел.:** +7 (3952) 20-76-36, 20-73-67, **e-mail:** vlasov.vlabor@yandex.ru

Колесникова Любовь Ильинична, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, директор НЦ ПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, **тел.:** +7 (3952) 20-76-36, **e-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru