CC BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-58-63
УДК 616.12-005.4:616.155.2-005.6:546.221.1:57.053.4

Роль донора сероводорода в аденозиндифосфат-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца

И.В. Петрова[1], О.А. Трубачева[1, 2], Ю.Г. Бирулина[1], С.П. Чумакова[1], С.В. Гусакова[1]

[1] Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2
[2] Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Активация тромбоцитов – начальный этап тромботических осложнений при патологических состояниях, в первую очередь при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Эндогенный сероводород (H_2S) является антиагрегантом, но конкретные пути реализации его эффектов не вполне раскрыты.

Цель исследования: изучить влияние H_2S на аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированную агрегацию тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в присутствии блокаторов $Na^+,K^+,2Cl^-$-котранспортера (NKCC), анионного обменника и ингибитора фосфодиэстеразы (ФДЭ) циклических нуклеотидов.

Материал и методы. В исследование были включены 22 пациента с ИБС, контрольную группу составили 14 здоровых добровольцев. Агрегационную активность тромбоцитов исследовали турбидиметрическим методом. Определяли степень агрегации (%) и размер агрегатов (отн. ед.). Индуктором агрегации служил АДФ (2 мкМ). В ряде случаев среда инкубации содержала донор сероводорода NaHS (1–100 мкМ) и модификаторы агрегации.

Результаты. Донор H_2S в концентрации 100 мкМ снижал показатели АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов у здоровых добровольцев, а у больных с ИБС, напротив, их увеличивал. Блокаторы NKCC и анионного обменника, а также ингибитор ФДЭ снижали АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов у здоровых добровольцев. Совместное действие перечисленных агентов и NaHS усиливало подавляющие эффекты примененных модификаторов. Результаты, полученные для агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС, отличались разнонаправленностью.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что антиагрегационный эффект H_2S реализуется через воздействие на $Na^+,K^+,2Cl^-$-котранспортер и анионный обменник, а также за счет влияния на звенья сигнальной системы, опосредованной циклическими нуклеотидами.

Ключевые слова:	сероводород, агрегация, тромбоциты, ишемическая болезнь сердца, $Na^+,K^+,2Cl^-$-котранспортер, анионный обменник, циклические нуклеотиды.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (МК-3302.2022.1.4).
Соответствие принципам этики:	исследования одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 9106 от 30.05.2022 г.).
Для цитирования:	Петрова И.В., Трубачева О.А., Бирулина Ю.Г.,Чумакова С.П., Гусакова С.В. Роль донора сероводорода в аденозиндифосфат-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(1):58–63. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-58-63.

Петрова Ирина Викторовна, e-mail: ivpetrova57@yandex.ru.

The role of the hydrogen sulfide donor in adenosine diphosphate-induced platelet aggregation in patients with coronary heart disease

Irina V. Petrova[1], Oksana A. Trubacheva[1, 2], Julia G. Birulina[1], Svetlana P. Chumakova[1], Svetlana V. Gusakova[1]

[1] Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation
[2] Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Platelet activation is the initial stage of thrombotic complications in pathological conditions, primarily in atherosclerotic cardiovascular diseases. Endogenous hydrogen sulfide (H_2S) is an antiplatelet agent, but the specific ways to realize its effects are not studied enough

Aim: To study the effect of H_2S on adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet aggregation in patients with coronary heart disease (CHD) with blockers of Na^+,K^+,$2Cl^-$ cotransporter (NKCC), an anion exchanger, and a phosphodiesterase (PDE) inhibitor of cyclic nucleotides.

Material and Methods. The study included 22 patients with CHD. The control group included 14 healthy volunteers. Platelet aggregation was determined by turbidimetric method. The degree of aggregation (%) and the size of aggregates (rel. units) were measured. ADP (2 μM) was an aggregation inductor. In some cases the incubation medium contained the hydrogen sulfide donor NaHS (1–100 μM) and aggregation modifier

Results. The H_2S donor at a concentration of 100 μM reduced the parameters of ADP-dependent platelet aggregation in healthy volunteers and increased it in patients with coronary artery disease. NKCC and anion exchanger blockers, as well as a PDE inhibitor, reduced ADP-dependent platelet aggregation in healthy volunteers. The combined action of these agents and NaHS enhanced the inhibitory effects of the applied modifiers. The results obtained for platelet aggregation in patients with coronary artery disease differed in different direction

Conclusion. The obtained data indicate that the antiaggregation effect of H_2S is realized through the effect on the NKCC and anion exchanger, as well as due to the effect on the links of the signaling system mediated by cyclic nucleotides.

Keywords:	hydrogen sulfid , aggregation, platelet, coronary heart disease, Na+,K+,2Cl--cotransporter, anion exchanger, cyclic nucleotides.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest
Financial disclosure:	the study was funded by Council for Grants of the President of the Russian Federation (CS-3302.2022.1.4).
Adherence to ethical standards:	the studies were approved by the ethics committee of the Siberian State Medical University (protocol No. 9106, 30.05.2022).
For citation:	Petrova I.V., Trubacheva O.A., Birulina J.G., Chumakova S.P., Gusakova S.V. The role of the hydrogen sulfid donor in adenosine diphosphate-induced platelet aggregation in patients with coronary heart disease. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(1):58–63. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-58-63.

Введение

В настоящее время проблема смертности и инвалидизации населения вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается такой же животрепещущей, что и десятилетия назад. Несмотря на успехи в определении патогенетических механизмов и разработку новых методов лечения и профилактики ССЗ, в том числе и ишемической болезни сердца (ИБС), она сохраняет одну из лидирующих позиций в структуре смертности населения. Так, в 2016 г. смертность от ССЗ составила 47,8% [1]. Факторы, которые провоцируют развитие ИБС, приводят к усилению функциональной активности тромбоцитов и их способности к агрегации [2]. В свою очередь ингибиторы агрегации тромбоцитов, которые используются в качестве средств профилактики тромбоза, нередко вызывают осложнения в связи с повышенным риском кровотечений.

Исходя из вышесказанного, актуальными являются выяснение вклада тромбоцитов в прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и разработка оптимальных подходов к коррекции возникающих нарушений. Перспективным направлением в этом отношении представляется раскрытие механизмов антиагрегационной активности

сероводорода (H_2S) как эндогенного регулятора широкого спектра физиологических функций [3]. Имеются сведения, что H_2S препятствует агрегации тромбоцитов [4, 5], но посредством каких именно внутриклеточных сигнальных путей осуществляется его действие, точно не установлено. Еще менее известно, какие эффекты проявляет газовый трансмиттер при патологических состояниях, в частности при сердечно-сосудистой патологии.

Тромбоциты обладают богатым набором рецепторов к различным биологически активным веществам, которые опосредуют их агрегацию. Выявление регуляторных механизмов, связанных с H_2S и опосредующих изменение функциональной активности тромбоцитов в нормальных и патологических условиях, позволит приблизиться к пониманию кооперативных взаимодействий внутриклеточных сигнальных путей.

Цель исследования: изучение влияния H_2S на аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированную агрегацию тромбоцитов у пациентов с ИБС в присутствии блокаторов Na^+,K^+,$2Cl^-$-котранспортера (NKCC), анионного обменника и ингибитора фосфодиэстеразы (ФДЭ) циклических нуклеотидов.

Материал и методы

Проведено одномоментное поперечное сравнительное исследование (36 человек). В контрольную группу вошли 14 здоровых добровольцев в возрасте от 45 до 60 лет (11 женщин и 2 мужчин), не страдающих сахарным диабетом, ожирением, с нормальным артериальным давлением, без сосудистых и эндокринных заболеваний в анамнезе. Группа пациентов с ИБС включала 22 человека в возрасте от 41 до 75 лет (12 женщин и 10 мужчин). Все обследованные лица подписали информированное согласие. Работа была одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение № 9106 от 30.05.2022 г.). Клинический диагноз верифицировали с помощью клинико-лабораторных методов исследования на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Все обследованные пациенты получали регулярную комбинированную антигипертензивную и противоишемическую терапию.

Критериями невключения в исследование являлись острые сосудистые осложнения давностью менее 6 мес., тяжелая сопутствующая патология, клинические и лабораторные признаки острого воспаления, отказ от участия в исследовании, а для добровольцев группы контроля – наличие хронических заболеваний сердца и сосудов.

У всех обследованных лиц венозную кровь забирали утром натощак из локтевой вены в вакутейнеры, содержащие цитрат натрия (3,8%). Кровь тщательно перемешивали с антикоагулянтом, затем центрифугировали при 1500 об/мин в течение 7 мин. Отбирали надосадочную жидкость – богатую тромбоцитами плазму. Агрегационную активность тромбоцитов изучали турбидиметрическим методом на лазерном анализаторе (220 LA «НПФ Биола», Россия). Для стимуляции агрегации использовали АДФ (2 мкМ). По кривой светопропускания определяли степень агрегации тромбоцитов (%), по кривой среднего размера агрегата – размер агрегата (отн. ед.). Гидросульфид натрия (NaHS, в концентрациях от 1 до 100 мкМ) выступал в роли донора H_2S. Изучали влияние NaHS на агрегацию тромбоцитов при ингибировании анионного обменника (SITS, 100 мкМ), NKCC (буметанид, 5 мкМ), ФДЭ циклических нуклеотидов (IBMX, 100 мкМ). Тромбоциты инкубировали с данными модификаторами в течение 30 мин при 37 °C до внесения АДФ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 13.0 (StatSoft, Inc.). Для оценки нормальности распределения количественных признаков использовали критерий Шапиро – Уилка. Анализ различий между выборками выполняли с помощью непараметрического Т-критерия Вилкоксона (для зависимых выборок) или *U*-критерия Манна – Уитни (для независимых выборок). Полученные данные представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного размаха (Q_1; Q_3). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В работах, связанных с изучением роли H_2S в различных клетках, традиционно используется донор H_2S – гидросульфид натрия NaHS [6]. Концентрация H_2S в плазме крови человека составляет в физиологических условиях от 10 до 100 мкМ [7]. В связи с этим в исследовании применяли концентрации NaHS от 1 мкМ до 100 мкМ.

Следует отметить, что исследованные параметры АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов статистически значимо отличались в группе здоровых добровольцев и больных ИБС (табл. 1). Так, степень агрегации и размер агрегата оказались достоверно ниже у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми добровольцами. Причиной обнаруженных различий, вероятно, является применение больными антиагрегантных препаратов.

Таблица 1. Параметры АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в присутствии NaHS у здоровых добровольцев и пациентов с ишемической болезнью сердца, *Me* (Q_1; Q_3)

Table 1. Parameters of ADP-induced platelet aggregation in the presence of NaHS in healthy volunteers and patients with coronary heart disease, *Me* (Q_1; Q_3)

Группы Groups	Параметры агрегации тромбоцитов Parameters of platelet aggregation	+ АДФ (2 мкМ) + ADP (2 μM)	Концентрация NaHS NaHS concentration		
			1 мкМ 1 μM	10 мкМ 10 μM	100 мкМ 100 μM
Здоровые добровольцы (n = 14) Healthy volunteers (n = 14)	Степень агрегации, % Degree of aggregation, %	15,55 (4,15; 41,38)	11,72 (7,41; 18,37)	4,49 (2,58; 6,43)	6,09 (2,29; 11,44) #
	Размер агрегатов, отн. ед. Size of aggregates, rel. units	13,49 (6,29; 18,58)	6,83 (3,09; 12,42)	3,11 (2,11; 11,68)	3,08 (2,23; 10,33) #
Пациенты с ИБС (n = 22) Patients with coronary heart disease (n = 22)	Степень агрегации, % Degree of aggregation, %	0,86 (0,43; 2,37) *	1,8 (1,06; 3,68) *	1,18 (0,95; 1,97) *	2,1 (1,18; 3,24) *#
	Размер агрегатов, отн. ед. Size of aggregates, rel. units	1,51 (1,36; 1,79) *	2,05 (1,36; 2,36) *	1,42 (1,37; 1,94) *	1,96 (1,83; 5,38) *

Примечание: АДФ – аденозиндифосфат, ИБС – ишемическая болезнь сердца, * – $p < 0,05$ различия по сравнению со здоровыми добровольцами, # – $p < 0,05$ различия по сравнению с АДФ без добавления NaHS.

Note: ADF - adenosine diphosphate, * – $p < 0.05$ significance vs. healthy volunteers, # – $p < 0.05$ significance vs. ADP without NaHS.

Увеличение концентрации NaHS в среде инкубации тромбоцитов здоровых добровольцев приводило к закономерному снижению показателей АДФ-индуцированной агрегации. Однако статистически значимо степень агрегации снижалась в присутствии 100 мкМ NaHS, что подтверждает антиагрегационный эффект H_2S, отмеченный в ряде работ, в том числе и в нашем ранее проведенном исследовании [8, 9]. Не такими однозначными оказались результаты, характеризующие АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов у пациентов с ИБС. Донор H_2S в концентрациях 1 мкМ и 10 мкМ не вызывал значимых изменений степени агрегации и размера агрегатов, тогда как в концентрации 100 мкМ, наоборот, он увеличивал показатели агрегации у пациентов с ИБС (см. табл. 1).

Для выявления мишеней H_2S проведено исследование параметров агрегации тромбоцитов в присутствии блокатора NKCC буметанида (5 мкМ), блокатора анионного обменника (SITS, 100 мкМ) и ингибитора ФДЭ циклических нуклеотидов IBMX (100 мкМ) при действии 100 мкМ NaHS.

Блокирование NKCC буметанидом снижало оба исследованных параметра АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у здоровых добровольцев. Совместное действие буметанида и NaHS приводило к еще большему угнетению агрегации тромбоцитов у этой группы обследованных лиц. Аналогичные результаты получены и при блокировании анионного обменника посредством SITS для группы здоровых добровольцев (табл. 2): SITS снижал степень агрегации и размер агрегатов. Ингибитор ФДЭ циклических нуклеотидов IBMX также снижал параметры АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у здоровых добровольцев. В присутствии NaHS эффект был еще более выражен.

Таким образом, характеристики АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, полученные для здоровых добровольцев, уменьшались в присутствии использованных модификаторов, а NaHS усугублял их действие.

Результаты, полученные для агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС, отличались разнонаправленностью. Следует отметить, что если у здоровых добровольцев под действием модификаторов агрегации оба параметра изменялись однонаправленно, то у пациентов с ИБС такая закономерность отсутствовала.

Так, в присутствии буметанида у пациентов с ИБС не изменялась степень агрегации, но увеличивался размер агрегатов, а при совместном действии буметанида и NaHS увеличивалась только степень агрегации тромбоцитов по сравнению с параметром, полученным в отсутствии блокатора NKCC и NaHS. При блокировании анионного обменника исследуемые параметры достоверно не изменялись, совместное действие SITS и NaHS также не привело к статистически значимым изменениям параметров агрегации. Степень АДФ-индуцированной агрегации в присутствии IBMX увеличивалась, тогда как размер агрегатов снижался. Совместное действие ингибитора ФДЭ циклических нуклеотидов и NaHS приводило к увеличению размера агрегата, но снижению степени агрегации (табл. 2).

Таблица 2. Параметры АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у здоровых добровольцев и пациентов с ишемической болезнью сердца в присутствии донора сероводорода NaHS и блокаторов, *Me* (Q_1; Q_3)

Table 2. Parameters of ADP-induced platelet aggregation in healthy volunteers and patients with ischemic heart disease in the presence of hydrogen sulfide donor NaHS and blockers, *Me* (Q_1; Q_3)

Модификаторы агрегации Aggregation modifier	+ С NaHS, -Без NaHS + With NaHS, -Without NaHS	Здоровые добровольцы (n = 14) Healthy volunteers (n = 14)		Пациенты с ИБС (n = 22) Patients with coronary heart disease (n = 22)	
		Степень агрегации, % Degree of aggregation, %	Размер агрегатов, отн. ед. Size of aggregates, rel. units	Степень агрегации, % Degree of aggregation, %	Размер агрегатов, отн. ед. Size of aggregates, rel. units
АДФ (2 мкМ) ADF (2 μM)	–	15,55 (4,15; 41,38)	13,49 (6,29; 18,58)	0,86 (0,43;2,37) *	1,51 (1,36;1,79) *
	+	6,09 (2,29; 11,44) #	3,08 (2,23; 10,33) #	2,1 (1,18; 3,24) *#	1,96 (1,83; 5,38) *
АДФ + Буметанид (5 мкМ) ADF + Bumetanide (5 μM)	–	0,79 (0,36; 1,26) #	1,37 (1,29; 1,49) #	1,49 (1,01; 1,97) *	1,87 (1,74; 2,16) *#
	+	0,56 (0,28; 0,78) &	1,68 (1,66; 2,02) &	2,32 (0,99; 2,97) *	1,94 (1,91; 2,25)
АДФ + SITS (100 мкМ) ADF + SITS (100 μM)	–	1,22 (0,81; 2,22) #	2,18 (1,32; 2,58) #	1,08 (0,54; 2,76)	1,34 (1,25; 1,52) *
	+	0,83 (0,26; 1,02) &	1,65 (1,58; 1,99) &	1,74 (1,06; 2,20) *&	1,68 (1,63; 1,75) &
АДФ + IBMX (100 мкМ) ADF + IBMX (100 μM)	–	1,12 (0,88; 1,23) #	1,64 (1,49; 1,94) #	2,26 (1,99; 3,54) *#	1,29 (1,22; 1,32) *
	+	0,39 (0,34; 0,51) &	1,75 (1,56; 2,09) &	0,36 (0,32; 1,73) &	1,6 (1,36; 1,96) &

Примечание: АДФ – аденозиндифосфат, * – $p < 0,05$ различия по сравнению со здоровыми добровольцами, # – $p < 0,05$ различия по сравнению с АДФ без NaHS, & – $p < 0,05$ – различия по сравнению с АДФ с NaHS.

Note: ADF - adenosine diphosphate, * – $p < 0.05$ significance vs. healthy volunteers, # – $p < 0.05$ – significance vs. ADP without NaHS, & – $p < 0.05$ significance vs. ADP with NaHS.

Обсуждение

Агрегацию тромбоцитов вызывают многочисленные биологически активные вещества (индукторы), к которым на мембране кровяных пластинок имеются рецепторы. Активация различных рецепторов запускает каскады внутриклеточной сигнализации, что в конечном итоге приводит к агрегации клеток. В настоящем исследовании в качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали АДФ, который реализуют свое действие через пуринергические рецепторы. Мембрана тромбоцитов содержит пуринорецепторы типа P2Y1 и P2Y12, которые являются

G-белок-связывающими рецепторами. Активация рецептора P2Y1 приводит к стимуляции фосфолипазы C через Gp(q)-белок. Рецептор P2Y12 реализует свое действие через ингибирующий G_i-белок, который подавляет аденилатциклазу [10, 11].

Эндогенный H_2S участвует в широком спектре процессов в тканях человека и млекопитающих, включая воспаление, сосудистый тонус, гипертонию, целостность слизистой оболочки желудка, нейромодуляцию и защитные механизмы против вирусных инфекций, а также обладает антиагрегационным действием. Приведенные данные, по мнению авторов [12], свидетельствуют о том, что H_2S имеет потенциальную терапевтическую ценность. H_2S является восстановителем из-за степени окисления атома серы в H_2S, которая равна –2. Кроме того, H_2S проявляет свойства нуклеофила при физиологических значениях pH. Эти свойства делают H_2S весьма реакционноспособной кислотой, которая может вступать в реакцию со многими биологическими молекулами [12].

Снижение параметров АДФ-индуцированной агрегации, обнаруженное у здоровых добровольцев в присутствии донора H_2S, возможно, обусловлено S-сульфгидратацией белков, участвующих в агрегации. Этот эффект связан с тем, что эндогенный H_2S модифицирует остатки цистеина во многих белках, превращая SH-группы в -SSH-группы, что изменяет свойства белков [12, 13]. Относительно недавно было обнаружено, что в тромбоцитах присутствуют коннексиновые гемиканалы и щелевые соединения, которые способствуют ранней фазе активации тромбоцитов. Согласно предположению авторов [14], H_2S может ингибировать агрегацию тромбоцитов через каналы щелевого соединения. В тромбоцитах здоровых добровольцев, вероятно, реализуются перечисленные выше механизмы снижения агрегации тромбоцитов под действием сероводорода.

Обнаруженное увеличение агрегационной активности тромбоцитов у больных ИБС в присутствии NaHS, скорее всего, связано с нарушениями, которые отмечаются при этой патологии: увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция, окислительное повреждение ключевых белков, участвующих в агрегации, гипергомоцистеинемия [15]. Согласно данным, приведенным в работах [16, 17], H_2S увеличивает агрегационную способность тромбоцитов при гипергомоцистеинемии.

В качестве ионных систем, ответственных за гомеостаз Cl^-, рассматривают NKCC и анионный обменник. В условиях блокирования этих ион-транспортных систем буметанидом и SITS, соответственно, у здоровых добровольцев отмечалось снижение параметров АДФ-стимулированной агрегации. Присутствие H_2S усиливало этот эффект в группе здоровых добровольцев. Вероятной причиной обнаруженного эффекта является снижение внутриклеточной концентрации ионов хлора вследствие блокации NKCC и анионного обменника [9, 17].

Что касается АДФ-стимулированной агрегации тромбоцитов у больных ИБС, то, как было показано выше, обнаружено разнонаправленное действие буметанида и SITS на параметры агрегации, в том числе и в присутствии NaHS. В настоящее время эти факты не нашли оптимального объяснения и требуют дальнейшего исследования.

Поскольку, как уже было отмечено, пуриновые рецепторы реализуют свое действие через модуляцию активности аденилатциклазы, было исследовано влияние ингибитора ФДЭ циклических нуклеотидов IBMX на агрегацию тромбоцитов. Ингибирование ФДЭ приводило к увеличению внутриклеточной концентрации циклических нуклеотидов, проявляющих антиагрегационный эффект [18]. IBMX снижал АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов у здоровых добровольцев, причем NaHS усиливал этот эффект. В случае АДФ-индуцированной агрегации у больных ИБС результаты оказались не столь однозначными. IBMX увеличивал степень агрегации тромбоцитов, а совместное действие ингибитора и донора H_2S, напротив, подавляло агрегацию кровяных пластинок. Неоднозначность результатов, полученных для пациентов с ИБС, скорее всего, объясняется изменениями, которые претерпевают белки сигнальных систем при развитии данной сердечно-сосудистой патологии.

Следует учитывать повышенную агрегационную активность тромбоцитов у пациентов с ИБС в присутствии донора H_2S при назначении бальнеотерапии сероводородной водой. В качестве рекомендаций следует отметить, что необходимо определять параметры агрегации тромбоцитов прежде, чем рекомендовать подобные лечебные мероприятия.

Заключение

Таким образом, антиагрегационный эффект H_2S реализуется через воздействие на ион-транспортные системы тромбоцитов, участвующие в поддержании гомеостаза ионов хлора (NKCC и анионный обменник), а также благодаря влиянию на звенья сигнальной системы, опосредованной циклическими нуклеотидами. Нарушения агрегации тромбоцитов, выявленные у пациентов с ИБС, вносят определенные коррективы в реализацию антиагрегационного эффекта H_2S.

Литература / References

1. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. Журнал неврологии и психиатрии им. *С.С.* Корсакова. 2018;118(8):98–103.
[Boitsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms for its change. *Journal of Neurology and Psychiatry. C.C. Korsakov.* 2018;118(8):98–103. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201811808198.
2. Барбараш О.Л., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Староверов И.И., Шахнович Р.М., Явелов И.С. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(4):6–59.
[Barbarash O.L., Komarov A.L., Panchenko E.P., Staroverov I.I., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Eurasian Journal of Cardiology*. 2021;(4):6–59. (In Russ.)]. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-4-6-59.
3. Cirino G., Szabo C., Papapetropoulos A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiol. Rev.* 2021;103(1):231–276. DOI: 10.1152/physrev.00028.2021.
4. Truss N.J.; Warner T.D. Gasotransmitters and platelets. *Pharmacol. Ther.* 2011;132(2):196–203. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.07.001.
5. Zagli G., Patacchini R., Trevisani M., Abbate R., Cinotti S., Gensini G. F. et al. Hydrogen sulfide inhibits human platelet aggregation. *Eur. J. Pharmacol*. 2007;559(1):65–68. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.12.011.
6. Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J. Neurosci.* 1996;16(3):1066–1071. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-03-01066.1996.
7. Jones D.P. Radical-free biology of oxidative stress. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2008;295(4):849–868. DOI: 10.1152 / ajpcell.00283.2008.
8. Петрова И.В., Трубачева О.А., Мангатаева О.С., Суслова Т.Е., Ковалев И.В., Гусакова С.В. Влияние сероводорода на коллаген-

индуцированную агрегацию тромбоцитов человека. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015;101(10):1191–1201. [Petrova I.V., Trubacheva O.A., Mangataeva O.S., Suslova T.E., Kovalev I.V., Gusakova S.V. Effect of hydrogen sulfide on collagen-induced aggregation of human platelets. *Russian Physiological Journal. I.M. Sechenov*. 2015;101(10):1191–1201. (In Russ.)].

9. Zhong L., Yang, J., Liao X., Yu J., Wang R., Zhou P. The inhibitory effect of hydrogen sulfide on platelet aggregation and underlying mechanisms. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2014;64(5):481–487. DOI: 10.1097 /FJC.0000000000000142.
10. Бакунович А.В., Буланова К.Я., Лобанок Л.М. Молекулярные механизмы агрегации тромбоцитов. *Журн. Белорус. гос. ун-та. Экология.* 2017;4:40–51.
[Bakunovich A.V., Bulanova K.Y., Lobanok L.M. Molecular mechanisms of platelet aggregation. *J. Belarus. State Univ. Ecol.* 2017;4:40–51. (In Russ.)].
11. Golaszewska A., Misztal T., Marcinczyk N., Chabielska E., Rusak T. Adrenaline May Contribute to Prothrombotic Condition via Augmentation of Platelet Procoagulant Response, Enhancement of Fibrin Formation, and Attenuation of Fibrinolysis. *Front. Physiol*. 2021;12:657881. DOI: 10.3389/fphys.2021.657881.
12. Magli E., Perissutti E., Santagada V., Caliendo G., Corvino A., Esposito G. et al. H_2S Donors and Their Use in Medicinal Chemistry. *Biomolecules*. 2021;11:1899–1955. DOI: 10. 3390/biom11121899.
13. Mustafa A., Gadalla M., Sen N., Kim S., Mu W., Gazi S. H_2S Signals Through Protein S-Sulfhydration. *Science Signal*. 2009;2(96):72–75. DOI: 10.1126/scisignal.2000464.
14. Gao L., Cheng C., Paratore A., Zhang H., Wang C. Hydrogen Sulfide Inhibits Human Platelet Aggregation In Vitro in Part by Interfering Gap Junction Channels: Effects of ACS14, a Hydrogen Sulfide-releasing Aspirin. *Heart Lung. Circ.* 2015;24(1):77–85. DOI: 10.1016/j.hlc.2014.05.019.
15. Das D., Das T., Pramanik S. Hyperhomocysteinemia presenting as exclusive small vessel coronary artery disease (CAD) in a young. *Journal of Family Medicine and Primary Health*. 2022;11(6):3298–3301. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1539_21.
16. d'Emmanuele di Villa Bianca R., Mitidieri E., Di Minno M.N., Kirkby N.S., War ner T.D., Di Minno G. et al. Hydrogen sulfide pathway contributes to the enhanced human platelet aggregation in hyperhomocysteinemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013;110(39):15812–15817. DOI: 10.1073/pnas.1309049110.
17. Vaitkevicius H., Turner I., Spalding A., Lockette W. Chloride increases adrenergic receptor-mediated platelet and vascular responses *Am. J. Hypertens*. 2002;15(6):492–498. DOI: 10.1016/s0895-7061(02)02276-8.
18. Smolenski A. Novel roles of cAMP/cGMP-dependent signaling in platelets. *J. Thromb. Haemost*. 2012;10(2):167–176. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04576.x.

Информация о вкладе авторов

Петрова И.В., Чумакова С.П. предложили концепцию исследования, разработали его дизайн.

Трубачева О.А. организовала сбор данных, провела измерения агрегационной активности тромбоцитов.

Бирулина Ю.Г., Гусакова С.В. участвовали в анализе и обсуждении результатов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Petrova I.V., Chumakova S.P. – research concept and design development.

Trubacheva O.A. – experimental part, study of platelet aggregation activity.

Birulina J.G., Gusakova S.V. – data interpretation and analysis.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work.

Сведения об авторах

Петрова Ирина Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9034-4226.
E-mail: ivpetrova57@yandex.ru.

Трубачева Оксана Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра физической культуры и здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1253-3352.
E-mail: otrubacheva@inbox.ru.

Бирулина Юлия Георгиевна, канд. биол. наук, доцент, кафедра биофизики и функциональной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1237-9786.
E-mail: birulina20@yandex.ru.

Чумакова Светлана Петровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3468-6154.
E-mail: kaf.pat.fiziolog@ssmu.r .

Гусакова Светлана Валерьевна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой биофизики и функциональной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5047-8668.
E-mail: gusacova@yandex.ru.

Петрова Ирина Викторовна, e-mail: ivpetrova57@yandex.ru.

Поступила 27.12.2022

Information about the authors

Irina V. Petrova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Biophysics and Functional Diagnostics Division, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-9034-4226.
E-mail: ivpetrova57@yandex.ru.

Oksana A. Trubacheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Physical Education and Health Division, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Research Scientist, Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1253-3352.
E-mail: otrubacheva@inbox.ru.

Julia G. Birulina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Biophysics and Functional Diagnostics Division, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-1237-9786.
E-mail: birulina20@yandex.ru.

Svetlana P. Chumakova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathophysiology Division, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-3468-6154.
E-mail: kaf.pat.fiziolog@ssmu.ru

Svetlana V. Gusakova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Biophysics and Functional Diagnostics Division, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-5047-8668.
E-mail: gusacova@yandex.ru.

Irina V. Petrova, e-mail: ivpetrova57@yandex.ru.

Received December 27, 2022