

# ЭНДОГЕННЫЙ СЕРОВОДОРОД: ЕГО РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР)

*Семененя И.Н., Переверзев В.А.*

*Белорусский государственный медицинский университет,  
Минск, Республика Беларусь*

В последнее время большое внимание биохимиков, физиологов и патологов привлечено к изучению биологических и медицинских эффектов эндогенных низкомолекулярных газообразных регуляторов (*газотрансмиттеров*), которые до сравнительно недавнего времени рассматривались лишь как экологические токсиканты – монооксид азота (NO), монооксид углерода (CO) и сероводород (H<sub>2</sub>S). Количество публикаций о роли этих эндогенных факторов в регуляции процессов жизнедеятельности в норме и в условиях патологии стремительно нарастает. Уже трудно назвать области биохимии, физиологии и патологии, где не “наследили” бы эти газы. В настоящей работе мы коснемся роли эндогенного сероводорода (H<sub>2</sub>S) в регуляторных процессах, который известен как бесцветный газ со сладковатым вкусом, имеющий запах тухлых яиц (тухлого мяса) в достаточных для восприятия концентрациях.

Впервые способность клеток организма (*головного мозга*) синтезировать H<sub>2</sub>S, как регулятор клеточных функций, показана в 1996 году японскими исследователями, хотя обнаружен этот газотрансмиттер в ткани головного мозга еще в 1980-х годах, но принят был тогда за артефакт (*его появление связывали с высвобождением H<sub>2</sub>S из дисульфидных соединений во время препарирования тканей*) [2].

Синтез H<sub>2</sub>S в клетках организма осуществляется тремя ферментативными путями (*указывается еще и неферментативное образование H<sub>2</sub>S из тиоцистеина*) с участием 2-х цитозольных пиридоксаль-5'-фосфат-зависимых ферментов (*цистатионин-β-синтазы и цистатионин-γ-лиазы*), использующих в качестве субстрата L-цистеин, и Zn<sup>2+</sup>-зависимой 3-меркаптопируватсульфотрансферазы, локализованной в цитоплазме и митохондриях, катализирующей образование H<sub>2</sub>S из 3-меркаптопирувата, который, в свою очередь, образуется с участием *цистеинамиотрансферазы*. Для синтеза H<sub>2</sub>S могут использоваться и другие субстраты – метионин и цистин. Причем образование H<sub>2</sub>S в мозге регулируется в основном цистатионин-β-синтазой, а в сердце и сосудах – цистатионин-γ-лиазой (*следует отметить, что в гладкомышечных клетках сосудов H<sub>2</sub>S образуется под влиянием цистатионин-γ-лиазы, а в эндотелии – с участием 3-меркаптопируватсульфотрансферазы*) [1, 2, 12]. Цистатионин-β-синтаза и цистатионин-γ-лиаза обнаружены и в других органах и тканях (*печень, почки, поджелудочная железа, репродуктивные органы и др.*), а 3-меркаптопируватсульфотрансфераза выявляется в мозге, сердце, сосудах (*особенно в коронарных артериях*), легких, печени, почках, мышцах, селезенке.

Наибольшая активность этого фермента сосредоточена в сердце и гиппокампе [2, 4].

H<sub>2</sub>S также синтезируется из L-цистеина под влиянием L-цистеиндесульфгидразы некоторыми кишечными микроорганизмами (*Salmonella Typhimurium*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, а также бактериями, принадлежащими к родам *Clostridium*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Desulfovibrio* и др.) [15].

Основной путь утилизации H<sub>2</sub>S – его окисление в митохондриях до сульфита при помощи тиосульфатредуктазы, затем – до тиосульфата и сульфата сульфитоксидазой с последующим выделением сульфатов из организма с мочой [1, 2].

H<sub>2</sub>S легко диффундирует через клеточные мембраны, хотя плохо растворим в воде (*в 5 раз хуже, чем в липидах*). Физиологические концентрации H<sub>2</sub>S в различных органах и тканях варьируют в диапазоне от 1 до 100 нмоль/г [1, 2].

Один из наиболее ярких эффектов H<sub>2</sub>S – его сосудорасширяющее действие, касающееся преимущественно мелких сосудов. В механизмах этого эффекта наибольшее значение имеет открытие АТФ-чувствительных калиевых каналов, что приводит к гиперполяризации клеточных мембран лейомиоцитов с понижением их функциональной активности, и одновременная инактивация потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа, обеспечивающих поступление ионов кальция в клетку, что также обеспечивает расслабление лейомиоцитов сосудов. С учетом вазодилататорного действия H<sub>2</sub>S вполне объяснимым выглядит значительное снижение его содержания в крови у пациентов с артериальной гипертонией, у спонтанно гипертензивных крыс, а также экспериментальных животных с различными моделями артериальной гипертензии. Участвуя в расширении сосудов, H<sub>2</sub>S способствует эрекции полового члена. Причем улучшение кровоснабжения тканей под влиянием H<sub>2</sub>S связано не только с его сосудорасширяющим действием, но и способностью газотрансммитера активировать новообразование сосудистой сети (ангиогенез) в тканях [1, 2, 17]. Известно также, что дефицит образования H<sub>2</sub>S является одним из патогенетических факторов развития портальной гипертензии [12].

Однако избыточное образование H<sub>2</sub>S может способствовать развитию сосудистых катастроф. Так, при уровне H<sub>2</sub>S в пуповинной крови выше 35 мкмоль/л отмечается высокий риск развития кровоизлияний в желудочки головного мозга у новорожденных (*патент «Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных»*) [3].

Установлено также, что H<sub>2</sub>S ингибирует связывание эндотелина-1 (*самого мощного из известных в настоящее время эндогенных вазоконстрикторов*) с рецепторами эндотелина типа А, персульфидируя последние. Это установлено на модели человеческих лейомиоцитов легочных артерий. При этом отменялись индуцированные эндотелином-1 пролиферация лейомиоцитов и структурное ремоделирование легочных сосудов [7].

Установлена физиологическая роль  $H_2S$  как регулятора сродства гемоглобина к кислороду, заключающаяся в увеличении под влиянием  $H_2S$  степени диссоциации оксигемоглобина, что способствует улучшению оксигенации тканей организма в условиях гипоксии [1]. Однако избыточное образование  $H_2S$  приводит к увеличению содержания в организме метгемоглобина и сульфгемоглобина, что, в свою очередь, может способствовать развитию гипоксии.

Увеличение образования  $H_2S$  под влиянием цистатионин- $\gamma$ -лиазы в гломусных клетках I типа каротидных клубочков при падении напряжения  $O_2$  в крови связывают с участием этого газотрансмиттера в возбуждении хеморецепторов каротидных клубочков и последующей рефлекторной регуляцией дыхания и кровообращения.  $H_2S$  при этом обеспечивает закрытие калиевых каналов утечки и кальций-активируемых калиевых каналов в плазматических мембранах гломусных клеток I типа, возникновение деполяризации мембран этих клеток с последующей активацией синаптической передачи от них (*с помощью нейромедиаторов дофамина, ацетилхолина, норадреналина, АТФ, аденозина и мет-энкефалина*) на афферентные волокна нерва Геринга, являющегося частью языкоглоточного нерва [1, 2].

Как сигнальная молекула  $H_2S$  тормозит агрегацию тромбоцитов и активирует их аутофагию через сигнальный путь PDGFR- $\alpha$ /PI3K/Akt/mTOR [11].

$H_2S$  подавляет индуцированный окисленными липопротеинами низкой плотности каспаза-1-зависимый пироптоз макрофагов (*пироптоз – воспалительная форма клеточной гибели*). При этом  $H_2S$  увеличивает S-сульфогидратацию про-каспазы-1, снижая активность каспазы-1 и образование провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  и IL-18). Тем самым,  $H_2S$  может подавлять развитие сосудистого воспаления и, соответственно, атеросклероза [10].

В ЦНС  $H_2S$  необходим для формирования нейронных сетей, обеспечения эффективного функционирования систем обучения и долговременной памяти, в частности, путем активации NMDA-опосредованной нейротрансмиссии.  $H_2S$  участвует в поддержании баланса между процессами возбуждения и торможения в мозге, регулирует проводимость различных ионных каналов клеточных мембран (*кальциевые каналы T- и L-типа, АТФ-зависимые, потенциал-зависимые и кальций-активируемые калиевые каналы, тетродотоксин-устойчивые натриевые каналы*), изменяя возбудимость клеток, участвует в механизмах экзоцитоза пресинаптических везикул, связанных с трансформацией белков SNARE-комплекса, усиливает ГАМК-ергическое торможение в ЦНС, увеличивает содержание внутриклеточного кальция в клетках микроглии путем выделения его из внутриклеточных депо и поступлением в клетку через кальциевые каналы плазматической мембраны, защищает нейроны от токсического действия глутамата, высокие концентрации которого наблюдаются при ишемии мозга, травмах и др. Установлено, что уровень  $H_2S$  в мозге у самцов крыс выше, чем у самок, что связывают с активацией синтеза  $H_2S$  тестостероном [2, 4, 16].

$H_2S$  вырабатывается в различных тканях и клетках мужской репродуктивной системы, включая яички (клетки Лейдига и Сертоли, сперматозоиды), эпидидимис, простату, половой член.  $H_2S$  стимулирует выработку тестостерона, способствует созреванию сперматозоидов, модулирует их подвижность, оказывает цитопротекторное действие, улучшает качество спермы, участвует в поддержании целостности гематотестикулярного барьера [9].  $H_2S$  также способствует созреванию ооцитов [20].

В специальных экспериментах было установлено, что в физиологических концентрациях  $H_2S$  может оказывать защитное действие в отношении сохранения структуры и функций митохондрий и увеличивать продолжительность жизни нематод через регулирование экспрессии генов *elt-6* и *elt-3*, кодирующих факторы транскрипции (семейство GATA) и управляющих процессами старения [14].

При инфаркте миокарда выявляется существенный дефицит эндогенного  $H_2S$ , что может уменьшать коронарные резервы для ограничения очага ишемии. Дефицит  $H_2S$  способствует также угнетению активности синтазы монооксида азота, снижению образования NO, расширяющего коронарные сосуды, и еще большему накоплению в очаге ишемии свободных кислородных радикалов. Таким образом,  $H_2S$  повышает потенциал жизнеспособности миокардиоцитов в очагах ишемии миокарда, оказывая кардиопротективное действие. В частности,  $H_2S$  увеличивает образование глутатиона в клетках, тем самым, защищая их от окислительных повреждений. Кроме того,  $H_2S$  выступает ловушкой супероксид-аниона и снижает его продукцию НАДФН-оксидазой [1, 17].

Установлено, что флавоноид изорамнетин, выделенный из растения Гинкго Билоба, тормозит развитие фиброза почек путем индукции синтеза  $H_2S$  за счет увеличения экспрессии ферментов цистатионин- $\gamma$ -лиазы и цистатионин- $\beta$ -синтазы.  $H_2S$  подавляет окислительный стресс, в частности, способствует проникновению в ядро клеток Nrf2 (*редокс-чувствительный транскрипционный фактор, защищающий клетки и ткани от токсинов, канцерогенов, окислительного стресса*) и др. [13]. В физиологических концентрациях  $H_2S$  снижает образование мочевой кислоты из ксантина [2, 20].

При некоторых нейродегенеративных заболеваниях (*болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона*) уровень  $H_2S$  в головном мозге резко снижен. Введение доноров и прекурсоров  $H_2S$  экспериментальным животным с моделью болезни Паркинсона значительно улучшало состояние животных, вплоть до исчезновения симптомов [15, 16].

Избыточное количество  $H_2S$  вырабатывается при синдроме Дауна, сахарном диабете 1-го типа (*синтезируя избыток  $H_2S$ ,  $\beta$ -клетки островков Лангерганса уничтожают сами себя, – своего рода “гидросерпоз”*) [4].

Установлено, что  $H_2S$  способствует заживлению пародонтита при сахарном диабете путем усиления аутофагии в мезенхимальных стволовых клетках периодонта, модуляции функциональной активности макрофагов, увеличения притока ионов кальция в очаг поражения, усиления остео- и ангиогенеза и др. [18].

Обнаружено, что повышенное образование эндогенного  $H_2S$  способствует aberrантной остеогенной активности стволовых клеток, полученных из сухожилий, и ускоряет образование очагов гетеротопической оссификации,

вызванной травмой, в результате активации сероводородом сигнального пути  $Ca^{2+}/ERK$  [6].

Избыточное образование  $H_2S$  толстокишечной микрофлорой является одним из факторов развития ряда болезней толстой кишки, включая неспецифический язвенный колит и рак. В то же время имеются данные и о противоопухолевом действии  $H_2S$ . Так, в клетках колоректального рака выявлена сверхэкспрессия ферментов, продуцирующих  $H_2S$ . С учетом сведений о противоопухолевой активности данного газотрансмиттера, предполагается, что усиленное образование  $H_2S$  в опухолевых клетках может быть защитной реакцией, направленной на уничтожение опухолевых клеток [5].

Известно, например, что многие доноры  $H_2S$  подавляют пролиферацию, апоптоз и метастазирование клеток злокачественных опухолей, ангиогенез в опухолях. Часть этих эффектов реализуется через изменение сероводородом экспрессии микроРНК в опухолевых клетках [19].

С помощью доноров и ингибиторов образования  $H_2S$  в организме можно влиять на эффективность действия лекарств. Об этом, например, свидетельствует тот факт, что одним из механизмов повреждающего действия нестероидных противовоспалительных средств на слизистую желудка является подавление в ней образования  $H_2S$  [17].

Обсуждаются вопросы использования доноров  $H_2S$  в терапии пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями (*лейкозы, лимфомы, миеломы*) [8].

Заключение. Накопленные к настоящему времени данные о роли  $H_2S$  в регуляции процессов жизнедеятельности в норме и патологии, свидетельствуют о его обширном влиянии на различные метаболические реакции и физиологические (патофизиологические) процессы в здоровом и больном организме. Серьезного внимания заслуживают такие эффекты  $H_2S$  как расширение сосудов и стимуляция ангиогенеза, подавление воспаления, пироптоза и развития фиброза органов, торможение развития атеросклероза, регулирование активности инфекционного процесса и опухолевого роста, подавление избыточных окислительных процессов, апоптоза, индукция аутофагии и многое другое.

В то же время избыточное образование  $H_2S$  может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний, болезней центральной нервной системы, сахарного диабета, онкологических и других заболеваний.

Все эти вопросы заслуживают серьезного внимания и детального изучения с тем, чтобы использовать подходы, направленные на усиление или подавление образования  $H_2S$  в организме, в целях коррекции различных нарушений жизнедеятельности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зинчук, В. В. Кислородтранспортная функция крови и газотрансмиттер сероводород / В. В. Зинчук // Успехи физиол. наук. – 2021. – Т. 52, № 3. – С. 41–55.

2. Колесников, С. И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей / С. И. Колесников, Б. Я. Власов, Л. И. Колесникова // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, № 2. – С. 237–241.
3. Содержание газотрансмиттеров в пуповинной крови и крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / И. Г. Попова [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 53–57.
4. Яковлев, А. В. Физиологическая роль сероводорода в нервной системе / А. В. Яковлев, Г. Ф. Ситдикова // Гены и клетки. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 1–7.
5. Emerging roles of hydrogen sulfide in colorectal cancer / Z. L. Jiang [et al.] // Chem. Biol. Interact. – 2024. – Vol. 403:111226.
6. Endogenous hydrogen sulfide accelerated trauma-induced heterotopic ossification through the Ca<sup>2+</sup>/ERK pathway-enhanced aberrant osteogenic activity / Z. Yuan [et al.] // Redox Biol. – 2024. – Vol. 75:103265.
7. Endogenous hydrogen sulfide persulfidates endothelin type A receptor to inhibit pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation / Y. Zhang [et al.] // Redox Biol. – 2025. – Vol. 80:103493.
8. Exploring the impact of hydrogen sulfide on hematologic malignancies: a review / S. Lou [et al.] // Cell. Signal. – 2024. – Vol. 120:111236.
9. Hydrogen sulfide and its potential as a possible therapeutic agent in male reproduction / Z. Pilsova [et al.] // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2024. – Vol. 15:1427069.
10. Hydrogen sulfide mitigates ox-LDL-induced NLRP3/caspase-1/GSDMD dependent macrophage pyroptosis by S-sulphydrating caspase-1 / Z. Jia [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2024. – Vol. 30, N 2. – P. 135.
11. Hydrogen sulfide promotes platelet autophagy via PDGFR- $\alpha$ /PI3K/Akt signaling in cirrhotic thrombocytopenia / H. X. Yang [et al.] // J. Clin. Transl. Hepatol. – 2024. – Vol. 12, N 7. – P. 625–633.
12. In vivo monitoring of endogenous hydrogen sulfide and evaluation of natural protectants in liver injury mice using a highly selective bioluminescent probe / C. Hu [et al.] // Biosens. Bioelectron. – 2025. – Vol. 278:117343.
13. Isorhamnetin alleviates renal fibrosis by inducing endogenous hydrogen sulfide and regulating thiol-based redox state in obstructed kidneys / Z. Zhang [et al.] // Biomolecules. – 2024. – Vol. 14, N 10. – P. 1233.
14. Mitochondrial sulfide promotes life span and health span through distinct mechanisms in developing versus adult treated *Caenorhabditis elegans* / A. R. Vintila [et al.] // PNAS. – 2023. – Vol. 120, N 32: e2216141120.
15. Murros, K. E. Hydrogen sulfide produced by gut bacteria may induce Parkinson's disease / K. E. Murros // Cells. – 2022. – Vol. 11, N 6. – P. 978.
16. Paul, B. D. Neuroprotective signaling by hydrogen sulfide and its dysregulation in Alzheimer's disease / B. D. Paul, A. A. Pieper // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2024. – Vol. 82:102511.
17. Pharmacology of hydrogen sulfide and its donors in cardiometabolic diseases / H. J. Sun [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2024. – Vol. 76, N 5. – P. 846–895.

18. Polyphenol-mediated redox-active hydrogel with H<sub>2</sub>S gaseous-bioelectric coupling for periodontal bone healing in diabetes / X. Fang [et al.] // Nat. commun. – 2024. – Vol. 15, N 1. – P. 9071.
19. Role of hydrogen sulfide-microRNA crosstalk in health and disease / M. R. Jing [et al.] // Nitric oxide. – 2024. – Vol. 152. – P. 19–30.
20. The functions of hydrogen sulfide on the urogenital system of both males and females: from inception to the present / S. Salehiyeh [et al.] // Naunyn schmiedebergs arch. pharmacol. – 2024. – Vol. 397, N 9. – P. 6391–6415.

## **РОЛЬ БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

***Соколова О.В.<sup>1</sup>, Горчакова О.В.<sup>1</sup>, Болондзь М.Е.<sup>1</sup>,  
Добрук Е.Е.<sup>1</sup>, Бизунова О.П.<sup>2</sup>***

<sup>1</sup>*Гродненский областной клинический перинатальный центр,*

<sup>2</sup>*Гродненская клиническая больница скорой медицинской помощи,  
Гродно, Республика Беларусь*

В комплексе мероприятий по ранней профилактике инвалидизирующей патологии большое внимание уделяется программам пренатального скрининга.

Основная цель пренатального скрининга — выявление риска рождения детей с ВПР и наследственными заболеваниями, с последующим анализом состояния плода дополнительными лабораторными и инструментальными методами исследования.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации пренатальной медицины существует 5 видов пренатального скрининга:

1. Ультразвуковой скрининг
2. Биохимический скрининг маркерных белков в сыворотке крови беременной.
3. Цитогенетический скрининг.
4. Молекулярный скрининг.
5. Иммунологический скрининг.

Ни один из видов скрининга не является универсальным и не дает стопроцентной гарантии рождения здорового ребенка, не смотря на высокую чувствительность и специфичность каждого отдельного вида скрининга [1].

Результат любого первичного скрининга представляется в виде расчета риска рождения ребенка с определенным видом хромосомной или генетической патологии, однако скрининговые программы не могут учесть экзогенные и эндогенные факторы, приводящие к возникновению патологии у плода.

Целью биохимического скрининга у беременных является определение риска некоторых трисомий (синдром Дауна – трисомия по 21 паре хромосом, синдрома Эдвардса – трисомия по 18 паре хромосом, синдром Патау – трисомия по 13 паре хромосом) у плода. Данные биохимического скрининга

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ – 2025**

*Материалы республиканской  
научно-практической конференции с международным  
участием, посвященной 100-летию  
со дня рождения академика Ю.М. Островского*

27 июня 2025 года



Гродно  
ГрГМУ  
2025