





# Патобіохімічні аспекти алкогольної кардіоміопатії. Роль гідроген сульфіду в механізмах кардіоцитопротекції (огляд літератури)

Н. І. Волощук  \*<sup>1,A,B,C,D,F</sup>, К. В. Руденко  <sup>2,E,F</sup>, О. Р. Матяш  <sup>2,C,D</sup>,  
О. М. Денисюк  <sup>1,D,E</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, <sup>2</sup>ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – систематизація знань щодо патобіохімічних механізмів ураження серця при алкогольній кардіоміопатії (АКМП) та пошук перспективних шляхів кардіоцитопротекції за цих умов.

Зловживання алкоголем – важлива медико-соціальна проблема сьогодення, адже є фактором ризику ураження більшості органів і систем організму, порушення обміну речовин, дефіциту харчування, розвитку деяких видів раку, деменції, нейропатії, інших патологій і настання смерті. Вживання великої кількості етанолу збільшує ризик раптової серцевої смерті та серцевих аритмій. Термін «алкогольна кардіоміопатія» описує захворювання серцевого м'язу, виявлене в людей з історією тривалого вживання алкоголю. Вона характеризується дилатацією лівого шлуночка, зменшенням його стінки, збільшенням маси, а на пізніх стадіях – зменшенням фракції викиду лівого шлуночка (менше ніж 40 %).

Аналіз та узагальнення відомостей фахової літератури щодо механізмів алкоголь-індукованої кардіотоксичності виявив тригерні чинники пошкодження міокарда при АКМП. Негативний вплив етанолу на серце реалізується через індукцію оксидативно-нітрозативного стресу, апоптозу, запалення, фіброгенезу, виникнення гіпоенергетичного стану та дисфункцію юнних насосів, розвиток ендотеліальної дисфункції, порушення рибосомального синтезу білків. Пріоритетний напрям для покращення кардіоцитопротекції – поглиблене вивчення біохімічних механізмів та ідентифікація нових молекулярних мішеней, інтегрованих у патогенез АКМП.

Гідроген сульфід ( $H_2S$ ) – важливий метаболічний чинник, що бере участь у регуляції серцево-судинної діяльності, а застосування екзогенного  $H_2S$  має потужний кардіопротекторний вплив у разі уражень серця різного ґенезу. Донори  $H_2S$  і  $H_2S$ -вивільняючі лікарські засоби (гібридних молекул –  $H_2S$ -аспірин,  $H_2S$ -NO) відіграють потужну кардіопротекторну роль при різних патологічних станах. Тому доцільні наступні дослідження ролі системи гідроген сульфіду в патогенезі АКМП для розроблення нових підходів до ефективнішого лікування цієї патології.

**Висновки.** Модуляція рівня  $H_2S$  в організмі може бути предиктором тяжкості уражень міокарда, а також перспективним вектором у фармакотерапії, зокрема алкогольного ураження серця.

## Ключові слова:

алкогольна кардіоміопатія, механізми, гідроген сульфід, оксидативний стрес, запалення, апоптоз, кардіоцитопротекція.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 2(131).  
С. 219-229

\*E-mail:  
voloshchuknatali@gmail.com

## Pathobiochemical aspects of alcoholic cardiomyopathy. The role of hydrogen sulfide in the mechanism of cardiocytoprotection (a review)

N. I. Voloshchuk, K. V. Rudenko, O. R. Matiash, O. M. Denysiuk

**Aim:** systematization of knowledge about the pathobiochemical mechanisms of heart disease in alcoholic cardiomyopathy (ACMP) and the search for promising ways of cardiocytoprotection.

Alcohol abuse is an important medical and social problem, risk factor for metabolic disorders, malnutrition, cancers, dementia, neuropathy, and others. Consumption of large amounts of ethanol increases a risk of sudden cardiac death and cardiac arrhythmias. The term "alcoholic cardiomyopathy" describes a heart disease in people with a history of long-term alcohol use. ACMP is characterized by left ventricular dilatation, decreased wall thickness and (at the later stages) decreased left ventricular ejection fraction (less than 40 %).

Analysis of literature data about the mechanisms of alcohol-induced cardiotoxicity revealed trigger factors for myocardial damage. Negative effect of ethanol on the heart is realized through induction of oxidative-nitrosative stress, apoptosis, inflammation, fibrogenesis, hypoenergetic state and ion pump dysfunction, development of endothelial dysfunction, impaired ribosomal synthesis. In-depth study of biochemical mechanisms and identification of new molecular targets, integrated into the pathogenesis of ACMP, will optimize the pharmacotherapy for this pathology.

Hydrogen sulfide ( $H_2S$ ), is a metabolic factor involved in the regulation of cardiovascular activity. Use of exogenous  $H_2S$  has potent cardioprotective properties in cardio-vascular diseases. Donors of  $H_2S$  and  $H_2S$ -releasing drugs (hybrid molecules –  $H_2S$ -aspirin,  $H_2S$ -NO) show a powerful cardioprotective role in various pathological conditions. Therefore, it is advisable to further study the role of  $H_2S$  system in the pathogenesis of ACMP to develop new approaches to more effective treatment of this disease.

**Conclusions.** Modulation of the  $H_2S$  level in the organism may be a predictor of the severity of myocardial damage, as well as a promising vector in pharmacotherapy, including alcoholic cardiomyopathy.

## Key words:

alcoholic cardiomyopathy, mechanisms, hydrogen sulfide, oxidative stress, inflammation, apoptosis, cardiocytoprotection.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (2), 219-229

Історія розвитку людства майже нерозривно пов'язана з історією та культурою вживання алкоголю. Здавна відомі його властивості як антибактеріального та знеболювального засобу. В невеликих кількостях вживання алкоголю вважають клінічно корисним, але зі збільшенням дози цей «чудовий» засіб стає шкідливим, а інколи й життєво небезпечним. Деякі дані свідчать, що вживання легкого та помірного алкоголю захищає від серцево-судинних захворювань. Проте на популяційному рівні не підтверджено цей кардіопротекторний ефект від вживання алкоголю у дорослих. Приблизно 20–30 % пацієнтів, які потрапили до лікарні, зловживають алкоголем. Етанол характеризується вкрай шкідливою дією щодо серця, якщо споживання алкоголю перевищує 90–100 г/добу. Вживання великої кількості етанолу збільшує ризик раптової серцевої смерті та серцевих аритмій [1]. Зловживання алкоголем – важлива медико-соціальна проблема сьогодення, адже є фактором ризику ураження більшості органів і систем організму, порушення обміну речовин, дефіциту харчування, розвитку деяких видів раку, деменції, нейропатії, інших патологій і настання смерті [2–5]. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця вживання алкоголю асоціювалося зі збільшенням смертності.

Рання ознака алкогольного ураження серця – збільшення відношення товщини стінки шлуночка до його діаметра. Якщо безперервне вживання алкоголю (60 г/добу і більше) продовжується, спостерігають розвиток алкогольної кардіоміопатії (АКМП), що має гірший перебіг і прогноз для пацієнта порівняно з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією [6].

Термін «алкогольна кардіоміопатія» описує захворювання серцевого м'яза, виявлене в пацієнтів з історією тривалого вживання алкоголю. Алкогольна кардіоміопатія характеризується розширенням лівого шлуночка, нормальною або зменшеною товщиною його стінки, збільшенням маси лівого шлуночка, на пізніх стадіях – зменшенням фракції його викиду (менше ніж 40 %) [7].

Алкогольна кардіоміопатія – одна з основних причин інвалідації та смерті пацієнтів, які вживають алкоголь у великих дозах. За результатами епідеміологічних досліджень (2015 р.), серед провідних причин смертності від зловживання алкоголю – АКМП (34,7 %) та алкогольна хвороба печінки (17,9 %), тобто на кожний випадок смерті від ураження печінки припадає два випадки смерті від пошкодження серця [8]. Виявили відмінності щодо розвитку алкоголь-асоційованих уражень серця залежно від статі. Так, аналізуючи бази даних стаціонарних пацієнтів, Mogos et al. [9] показали: частота вперше виявленої або наявної алкогольної кардіоміопатії в чоловіків вища, ніж у жінок і становить 8 до 1. Згідно з результатами інших авторів, у жінок з алкогольною залежністю алкогольна кардіоміопатія розвивається швидше та після вживання менших доз алкоголю, ніж у чоловіків такого ж віку та алкогольного «стажу» [10]. У жінок з АКМП порівняно з чоловіками діагностують більше супутніх патологічних станів, що потребує особливих підходів до лікування та ускладнює їхній прогноз [11].

Отже, проблема АКМП залишається актуальною, асоціюється з невірністю питань патогенезу, ранньої діагностики та корекції уражень серця при зловживанні алкоголем.

## Мета роботи

Систематизація знань щодо патобіохімічних механізмів ураження серця при алкогольній кардіоміопатії та пошук перспективних шляхів кардіоцитопротекції за цих умов.

**Патобіохімічні механізми розвитку алкогольної кардіоміопатії.** Виникає питання щодо тригерного чинника, який зумовлює пошкодження міокарда за цих умов. За даними фахової літератури, кардіотоксичну дію мають етанол і продукт його метаболізму ацетальдегід. В експерименті показано, що ацетальдегід безпосередньо погіршує скорочувальну функцію серця [12], порушує зв'язок між процесами збудження та скорочення в міокарді, спричиняє окисне пошкодження та перекисне окиснення ліпідів мембран кардіоміоцитів [13]. Ацетальдегід утворює з аміногрупами білків шифові основи, що характеризуються високою реакційною здатністю, можуть ініціювати запальний процес та імунологічні порушення [14]. Основне місце утворення ацетальдегіду – печінка, а в серці його рівень частіше не досягає токсичних значень. Тому вважають, що головним тригером ураження серця є етанол, а ацетальдегід має другорядну роль у патогенезі кардіотоксичності: найчастіше він підтримує запалення, оксидативний стрес та апоптоз, індукований етанолом [12,13].

Кардіотоксичність етанолу асоційована з його впливом на різні структури кардіоміоцитів (мембрани, рецептори, мітохондрії, рибосоми, сарколему, ДНК і цитоскелет), що пов'язано з його малими розмірами, здатністю швидко дифундувати через біліпідний шар мембран, а також високою реакційною здатністю [7,15–17]. Негативний вплив етанолу на серце реалізується через різноманітні патобіохімічні механізми: індукцію оксидативно-нітрозативного стресу, апоптозу, запалення, фіброгенезу, виникнення гіпоенергетичного стану та дисфункцію іонних насосів, розвиток ендотеліальної дисфункції, порушення рибосомального синтезу білків [12], порушення тіол-дисульфідної системи.

**Оксидативний стрес** [7,12,18–21]. Показано, що при АКМП спостерігають накопичення активних кисневих дериватів (оксидативний стрес) на тлі розвитку дисбалансу в системі про-антиоксидантів. За цих умов визначають депресію антиоксидантної системи: зменшуються запаси відновленого глутатіону, активності глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази. Поряд із цим посилюється генерація активних форм кисню, що пов'язано зі зростанням активності НАДФН-оксидази та порушенням роботи електроннотранспортного ланцюга мітохондрій (через збільшення співвідношення НАДН/НАД<sup>+</sup>, що асоціюється з метаболізмом етанолу). Розвиток оксидативного стресу спричиняє модифікацію ліпідів і протеїнів, що має низку негативних наслідків: пошкодження клітинних мембран, мітохондріальний і саркоплазматичний стрес, зниження активності міофібрилярної АТФ-ази та чутливості міофібрил до Ca<sup>2+</sup>, фрагментація та деградація скоротливих білків (призводить до зменшення скоротливої здатності міокарда).

**Апоптоз** [19]. Виявили, що АКМП супроводжується активацією рецептор-незалежного апоптозу (під впливом активних форм кисню) та рецептор-залежного апоптозу (ініційованого FAS-лігандом, фактором некрозу пухлин TNF-α), що призводить до зменшення

кількості функціонально активних кардіоміоцитів. На тлі тривалого застосування етанолу реєструють збільшення експресії проапоптотичних факторів Вах, каспази-3 і зниження експресії антиапоптотичного фактора Bcl-2.

**Запалення** [12]. В експерименті показано, що етанол може стимулювати сигналінг, опосередкований NF- $\kappa$ B (нуклеарним фактором каппа-В) та MAPK (мітогенактивованою протеїнкіназою), що супроводжується збільшенням синтезу прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-2 тощо. Ще один із можливих шляхів індукції запалення при АКМП – розвиток оксидативного стресу.

**Фіброгенез** [12,22–24]. АКМП супроводжується активацією фіброгенезу, розвитком субендокардіального й інтерстиційного фіброзу серця. При алкогольному ураженні серця понад 30 % міоцитів шлуночків можуть бути замінені фіброзою тканиною, що супроводжується зменшенням еластичності та скоротливої здатності міокарда. Нині є різні погляди щодо механізмів індукції фіброзу:

1) фіброгенез – компенсаторна реакція у відповідь на загибель кардіоміоцитів шляхом апоптозу та некрозу;

2) етанол спричиняє активацію PAC, посилює експресію TGF- $\beta$ , який через SMAD-сигналінг викликає ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, стимулює проліферацію фібробластів та їхню трансформацію у міофібробласти.

**Гіпоенергетичний стан і порушення роботи іонних насосів** [7,19]. За даними фахової літератури, алкогольне ураження серця спричиняє зменшення запасів АТФ, що є наслідком різних причин: зменшення активності гліколітичного шляху, циклу трикарбонових кислот Кребса; зниження швидкості транспорту жирних кислот у мітохондрії для окиснення та їхня трансформація в тригліцериди; зниження активності I, III, IV комплексів дихального ланцюга; порушення зв'язку процесів тканинного дихання та окисного фосфорилування.

У результаті пригнічення функції дихального ланцюга мітохондрій виникає гіпоксія міокарда. Це супроводжується активацією анаеробного гліколізу, виникненням внутрішньоклітинного лактат-ацидозу та накопиченням активних форм кисню та інших кисневих дериватів, змінами метаболізму оксиду азоту та простагландинів [25]. Відомо, що в механізмах ураження клітин при цих станах – різке підвищення рівня прозапальних цитокінів, зокрема IL-1b [26]. Останній взаємодіє з рецепторами, відбувається активація ядерних факторів транскрипції AP-1 і NF- $\kappa$ B, що приводить до зміни функціонування клітин-мішеней, викликає експресію інших прозапальних факторів, стимуляцію індукцибельної NO-синтази та цитотоксичних дериватів оксиду азоту, підвищення проникності мітохондріальної пори й ініціацію процесів апоптозу [25,26].

Розбалансування окисно-відновних процесів викликає істотні **порушення тиол-дисульфідної системи клітин**, що захищає клітини міокарда, нейрони головного мозку та клітини інших органів від наслідків оксидативного та нітрозативного стресів. Як показано в експериментальних моделях гострого та хронічного ішемічних уражень головного мозку, в умовах гіпоенергетичних станів виникає зменшення відновлених форм глутатіону, зниження активності глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази та глутатіонредуктази, а дефіцит

відновлених тиолів і глутатіону асоціюється зі зменшенням вмісту цистеїну і метіоніну в мозку тварин [26,27]. Ці зміни корелюють зі зростанням рівня гомоцистеїну та зменшенням активності H<sub>2</sub>S-продукуючих ферментів – цистатіонін-гама-ліази (ЦГЛ) та цистатіонін-бета-синтази (ЦБС). Підвищена концентрація гомоцистеїну стимулює внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, зокрема викликає модифікацію рецепторів, індукцію низки кіназ (наприклад, MAPK), активацію нейроапоптозу, а також посилення ексайтотоксичності через стимуляцію NMDA і AMPA-рецепторів [28]. Виявили також паралельне зниження активності нейрональної NO-синтази, а вміст нітротірозину в гомогенатах мозку щурів суттєво збільшувався [27].

Важливий компонент механізмів ураження серця при АКМП – порушення роботи кальцієвих насосів, спричинене дефіцитом АТФ. Внаслідок цього відбувається затримка кальцію в кардіоміоцитах та їхнє пошкодження, а також дисфункція Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-насосу, що супроводжується накопиченням натрію та набряканням клітин серця. Електролітні зрушення, а також порушення АТФ-азної активності міозину призводять до зниження скоротливої здатності міокарда.

**Ендотеліальна дисфункція.** В експерименті показано: тривале вживання алкоголю супроводжується дисбалансом у системі вазодилатори/вазоконстриктори [29–33]. За цих умов активується симпат-адреналова система (САС) та PAC, а також виникає дисфункція в системі NO-синтаз (NOS): зменшується експресія ендотеліальної ізоформи NOS і знижується чутливість судин до вазодилатуючої дії нітроген монооксиду; збільшується експресія індукцибельної ізоформи NOS, що зумовлює нітрозативний стрес.

**Пригнічення рибосомального синтезу білків** [34–36]. Показано, що етанол індукує зниження рибосомального синтезу різних міокардіальних білків: скоротливих протеїнів (актину та міозину); мітохондріальних дегідрогеназ та електронотранспортних білків; ферментів обміну вуглеводів – глікогенфосфорилази, альфа-енолази; білків, які беруть участь у метаболізмі жирних кислот (білковий транспортер жирних кислот та ацил-КоА-лігазу довголанцюгових жирних кислот). Етанол-індуковане пригнічення синтезу білків пов'язують зі зменшенням активності рапаміцину (mTOR) – специфічної кінази, що регулює ріст, проліферацію клітин, синтез білка та транскрипцію.

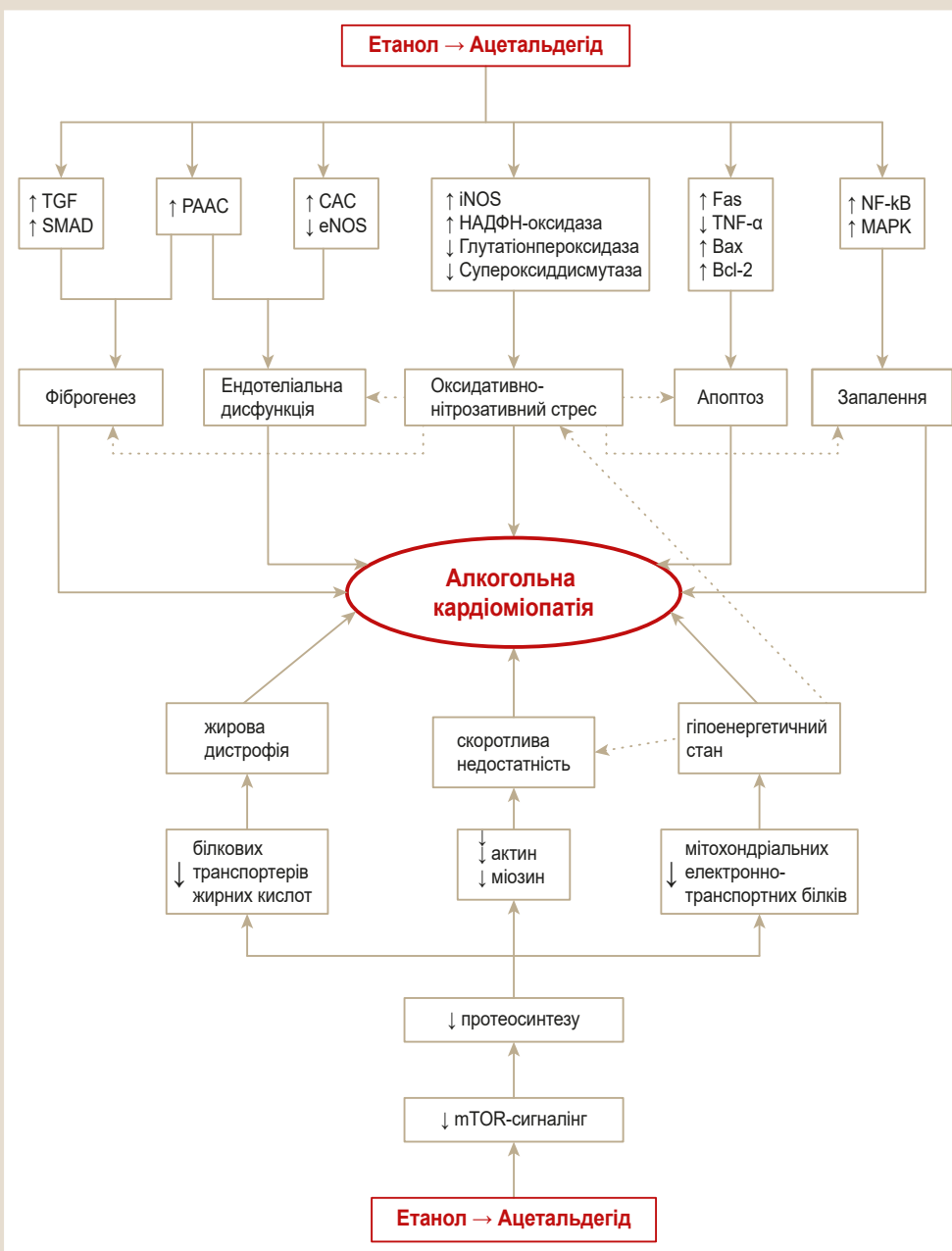
Узагальнена схема молекулярних і патофізіологічних механізмів розвитку АКМП наведена на *рис. 1*.

Пріоритетний напрям наступних досліджень – вивчення нових біохімічних механізмів та ідентифікація нових молекулярних мішеней, інтегрованих у патогенез АКМП, для оптимізації фармакотерапії алкогольного ураження серця.

**Роль системи гідроген сульфід у механізмах ураження серця та кардіоцитопротекції.** В останні роки вивчають важливу сигнальну молекулу гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S), її роль у фізіології та патофізіології серцево-судинної системи. Відомо, що утворення H<sub>2</sub>S забезпечують такі ферментні системи:

1) цистатіонін- $\gamma$ -ліаза (КФ 4.4.1.1) – V<sub>6</sub>-залежний цитозольний фермент, який каталізує утворення H<sub>2</sub>S у реакції гідролітичного розщеплення цистеїну;

Рис. 1. Молекулярні та патофізіологічні механізми розвитку АКМП.



2) цистатіонін-β-синтаза (КФ 4.2.1.22) –  $V_6$ -залежний цитозольний фермент, що забезпечує синтез  $H_2S$  у реакції конденсації сірковмісних амінокислот цистеїну та гомоцистеїну;

3) цистеїнамінотрансфераза (КФ 2.6.1.3) –  $V_6$ -залежний цитозольний фермент, що бере участь у реакції трансамінування цистеїну з  $\alpha$ -кетоглутаратом з утворенням 3-меркаптопірувату, який під впливом 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази ( $V_6$ -незалежний, представлений у цитозолі та мітохондріях, КФ 2.8.1.2) зазнає десульфуровання з утворенням  $H_2S$ .

Тривалий час вважали, що в серці та судинах найбільше експресується цистатіонін- $\gamma$ -ліаза, менше – цистеїнамінотрансфераза та 3-меркаптопіруватсульфур-трансфераза. Відомості останніх років дещо змінили ці уявлення. Так, показано: 3-меркаптопіру-

ватсульфуртрансфераза (3-MST), що локалізується в цитоплазмі та мітохондріях кардіоцитів, відіграє важливішу роль в ендogenous утворенні гідроген сульфіді в міокарді [37]. Ба більше, саме цей ензим є основним в утворенні гідроген сульфіді в коронарних артеріях [38]. Одна з фізіологічних ролей гідроген сульфіді, що синтезується в мітохондріях за допомогою 3-MST, – регуляція чутливості серцевого м'яза до навантаження кальцієм, оскільки, за даними [39], інгібування мітохондріального синтезу  $H_2S$  збільшує чутливість мітохондрій серця до дії  $Ca^{2+}$ , зумовлюючи їхнє набрякання та суттєво знижуючи здатність міокарда регулювати кальцевий метаболізм.

Утилізація  $H_2S$  відбувається передусім у мітохондріях кардіоцитів шляхом послідовного окиснення до сульфідів і сульфатів; невелика частина  $H_2S$  метилюєть-

ся або інкорпорується в металопротеїни (наприклад, у метгемоглобін з утворенням сульфгемоглобіну) [40–42].

З порушеннями вмісту та продукції  $H_2S$  у тканинах асоціюються різні патологічні стани. Зниження базального вмісту  $H_2S$  у плазмі крові спостерігають у хворих з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, тромбозами глибоких вен нижніх кінцівок, хворобою Альцгеймера, гіпергомоцистеїнемією [43]. Підвищення рівня  $H_2S$  виявляють при синдромі Дауна, декомпенсованому цирозі печінки, сепсисі, ішемічному інсульті, хронічних обструктивних захворюваннях легень [41,44].

$H_2S$  відіграє важливу регуляторну роль у фізіології серцево-судинної системи:

1) має негативний інотропний ефект, що асоціюється з його інгібувальним впливом на  $Ca^{2+}$ -канали L-типу в кардіоміоцитах;

2) регулює тонус судин і зменшує агрегацію тромбоцитів через активацію АТФ чутливих  $K^+$ -каналів та індукцію ендотеліальної ізоформи NO-синтази;

3) характеризується цитопротекторною, антиапоптотичною, протизапальною та антифіброгенною активностями, що пояснюється його впливом на активність окремих сигнальних шляхів і транскрипційних факторів [40–42,45–47].

За результатами експериментальних досліджень, в умовах ішемії/реперфузії серця, інфаркту міокарда, цукрового діабету зменшується вміст  $H_2S$  у серці та сироватці крові, а порушення метаболізму  $H_2S$  тісно асоціюються з пошкодженням серця при цих патологічних станах [48–51].

Кардіопротекторна дія гідроген сульфідів реалізується різними ендотелійзалежними шляхами [52]. Важлива роль належить його антиоксидантним властивостям. Так, при ішемічно-реперфузійному ураженні  $H_2S$  діє як прямий поглинач активних форм кисню та індукуює сигнальний механізм боротьби з окислювальним стресом через активацію Nrf2-залежного ядерного фактора. Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), член сімейства NF-E2 ядерних базових факторів транскрипції лейцину, регулює експресію генів низки ферментів, що сприяють відновленню активності прооксидативних чинників. Антиоксидантна дія  $H_2S$  проявляється також збереженням функцій мітохондрій шляхом інгібування мітохондріального дихання [53].  $H_2S$  знижує артеріальний тиск, спричиняючи вазорелаксацію, що є наслідком відкриття  $K_{ATP}$ -каналів і збільшення  $K^+$ -струмів. Це призводить до гіперполяризації мембрани гладком'язових клітин, має антигіпертензивну дію, активуючи ендотеліальну синтазу оксиду азоту (eNOS) і підвищуючи біодоступність NO та зменшуючи його деградацію. Екзогенні донори  $H_2S$  діалілтрисульфід і NaHS зменшують експресію iNOS, а відтак пригнічують запальну відповідь [54,55]. Є дані, що гідроген сульфід в ішемічних умовах активує неензиматичне утворення NO шляхом активації сульфід-залежного відновлення нітритів до NO [56].  $H_2S$  разом із NO регулюють функцію судин і стимулюють ангиогенез за допомогою спільних механізмів: шляхом збільшення експресії VEGF і активації деяких транскрипційних факторів (Akt, STAT3, ERK і p38) [47]. Нещодавно виявили, що крім впливу на метаболізм NO  $H_2S$  взаємодіє з його метаболітами [57].  $H_2S/HS^-$  (гідросульфід-іон),

сильний нуклеофіл, може опосередковано реагувати з електрофільним NO через його окиснені або нітрозуючі форми з утворенням окремих біологічних сполук. У дослідженні [58] показано: сульфід реагує з нітрозіолами, утворюючи нітрозоперсульфід (SSNO-), який може активувати NO-індуковану вазорелаксацію. Однак взаємодію цих газотрансмітерів ще остаточно не з'ясували, особливо при використанні надфізіологічних концентрацій донорів  $H_2S$ , NO та їхніх адуктів.

Важливий ефект гідроген сульфідів – інгібує дія на патогенез атеросклерозу, де  $H_2S$  запобігає запальній відповіді, опосередкованій прозапальними цитокінами [59]. Інший, не менш важливий механізм захисної дії гідроген сульфідів на серце, – пригнічення різних видів клітинної смерті кардіоміоцитів після пошкодження міокарда (апоптозу, аутофагії, некрозу та піроптозу). Механізми цих ефектів пов'язані з його антиоксидантним ефектом, інгібуванням цитокинового сигналіну, зменшенням активності проапоптотичних генів та активацією антиапоптотичних (каспази-3, bcl-2), посиленням експресії глікогенсинтази-кінази-3 (GSK3-), а також синергістичною взаємодією з системою нітроген монооксиду [60].

Нині немає відомостей щодо змін обміну  $H_2S$  та їхньої ролі в ураженні серця при алкогольній кардіоміопатії. Це може стати предметом наступних досліджень.

Така важлива та всебічна роль гідроген сульфідів у фізіології та патології серцево-судинної системи пояснює науковий інтерес дослідників до використання кардіопротекторних засобів, що можуть контролювано вивільняти екзогенний  $H_2S$ , або таких, що активують ендогенну продукцію гідроген сульфідів [61]. Сучасні засоби, що підвищують рівень гідроген сульфідів в організмі, поділяють на класи: натуральні продукти рослинного походження; донори  $H_2S$ , що гідролізуються з утворенням гідроген сульфідів; проліки з контрольованим вивільненням  $H_2S$  [62,63].

Серед природних сполук на особливу увагу заслуговують передусім біологічно активні компоненти часнику. Відомі здавна корисні властивості часнику та цибулі знайшли наукове пояснення в останнє десятиліття: вазопротективна здатність компонентів часнику (S-аліл-цистеїн (SAC), діалілдисульфід (DADS) і діалілтрисульфід (DATS)) корелює з утворенням гідроген сульфідів [64].

В огляді [63] узагальнено сучасні наукові розробки щодо  $H_2S$ -вивільняючих сполук, які оцінюють як потенційні кардіопротекторні засоби. За цими даними, за ступенем впровадження їх можна поділити на групи:

– ті, що проходять доклінічні дослідження: водорозчинний похідний Lawesson' reagent, сполука GYY4137 [65,66], серія фосфонамідотонатів, названих донорами JK [67], N-(бензоілтіо)бензамідів [68], ацил пертіолів [69], арилтіоамідів [70], 1,2,4-тіадіазолідін-3,5-діонів [70], імінотіоетерів [71], меркаптопіруватів [72], дітіоатів [73], ізотіоціанатів [74, 75], тіокарбаматів [76], нова  $H_2S$ -NO-вивільняюча молекула, 2-(N-Вос-аміно)-3-проп-2-інілсульфаніл пропіонова кислота, яка має лабораторну назву ZYZ803 [77],  $H_2S$ -вивільняючий аспірин, сполука ACS 14 [78], а також сполука AP-39, що має таргетну дію та зменшує проникність мітохондріальної пори [79];

– ті, що пройшли I фазу клінічних випробувань і проходять II фазу: полісульфат натрію – сполука SG-1002. Доведена клінічна ефективність цієї H<sub>2</sub>S-вивільняючої речовини в пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, а також виявлена її здатність підвищувати вміст сульфатів і NO в організмі здорових волонтерів і пацієнтів із серцевою недостатністю [80];

Низка інших сполук – на етапі фармакологічних досліджень, що, вочевидь, дадуть змогу виявити серед них ефективні та безпечні препарати для лікування серцево-судинної патології.

Дослідження із використанням екзогенного H<sub>2</sub>S на експериментальних моделях ураження серця (інфаркт міокарда, ішемія/релерфузія серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 1 і 2 типів, застосування солей важких металів) доказово засвідчили: кардіопротекторна дія H<sub>2</sub>S асоціюється з його антиапоптотичною, антифіброгенною, протизапальною активністю, покращенням мітохондріальної функції, зменшенням ендоплазматично-ретикулярного стресу, вазорелаксацією, посиленням ангіогенезу [49,51].

Зауважимо, що нині питання щодо впливу донорів H<sub>2</sub>S на розвиток алкогольного ураження міокарда залишається майже невивченим. У доступній фаховій літературі виявили лише одне повідомлення щодо здатності донора H<sub>2</sub>S суттєво зменшувати прояви фіброзу міокарда у мишей з алкогольною кардіоміопатією, а основний механізм, на думку авторів, пов'язаний зі зниженням рівня аутофагії, експресії miR-21 та miR-211 [81].

Серед лікарських засобів, що використовують під час лікування патології серцево-судинної системи та які здатні підвищувати рівень H<sub>2</sub>S в організмі, описані інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (наприклад, раміприл [82]), статини [83], дигоксин [84], метформін [85], а також деякі нестероїдні протизапальні засоби [86].

На наш погляд, цікавий і перспективний вітчизняний препарат, який можна розглядати в межах нашого дослідження, – інноваційний препарат метаболітотропної дії тіотриазолін. У багатоцентричних клінічних дослідженнях доведена його висока ефективність під час лікування стабільної стенокардії напруження, гострого інфаркту міокарда та його ускладнень, показана його здатність покращувати показники кардіогемодинаміки в осіб похилого та старечого віку, виявлена протиішемічна, протиаритмічна дії тощо. Його органопротекторний вплив виявляли на рівні не тільки клітин міокарда, але і ЦНС, печінки та інших органів [87]. Дослідження щодо його ефективності під час лікування алкогольного ураження серця досі не здійснили, хоча в роботі [88] показана його захисна гепатопротекторна дія при алкогольній хворобі печінки. Механізм дії цього препарату передбачає виразну антиоксидантну, мембраноцитопротекторну, антиапоптотичну дії, здатність відновлювати тиол-дисульфідний та енергетичний баланс, активувати регенеративні процеси тощо. Втім немає даних щодо впливу тіотриазоліну на рівень гідроген сульфідну, хоча є всі підстави сподіватися на наявність цього ефекту. Названі механізми дії тіотриазоліну можна екстраполювати на патогенез ураження серця при АКМП, і можливі дослідження в цьому напрямі дадуть змогу розширити фармакологічне досє цього лікарського засобу.

## Висновки

1. Гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S) – важливий метаболічний чинник, що бере участь у регуляції серцево-судинної діяльності, а застосування екзогенного H<sub>2</sub>S має потужний кардіопротекторний вплив у разі уражень серця різного ґенезу.

2. Зміни рівня H<sub>2</sub>S в організмі можуть бути предиктором тяжкості уражень міокарда, а також перспективним вектором у фармакотерапії, зокрема алкогольного ураження серця.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення хворобомодифікувальної дії гідроген сульфідну при АКМП дасть змогу обґрунтувати нові підходи до кардіопротекції шляхом розроблення лікарських засобів із модулювальним впливом на систему H<sub>2</sub>S, а також підвищити тривалість і якість життя пацієнтів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 20.10.2021

Після доопрацювання / Revised: 05.12.2021

Прийнято до друку / Accepted: 10.12.2021

## Відомості про авторів:

Волошук Н. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0166-9676](https://orcid.org/0000-0002-0166-9676)

Руденко К. В., д-р мед. наук, професор, заступник директора з лікувально-координаційної роботи, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1508-9293](https://orcid.org/0000-0002-1508-9293)

Матяш О. Р., молодший науковий співробітник, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9797-1588](https://orcid.org/0000-0002-9797-1588)

Денисюк О. М., канд. мед. наук, доцент каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0698-6945](https://orcid.org/0000-0002-0698-6945)

## Information about authors:

Voloshchuk N. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director of Therapeutic and Coordinating Work, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Matiash O. R., Junior Researcher, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Denysiuk O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Effects of alcohol on the heart / C. D. Spies et al. *Current Opinion in Critical Care*. 2001. Vol. 7. Issue 5. P. 337-343. <https://doi.org/10.1097/00075198-200110000-00004>
- [2] Krenz M., Korthuis R. J. Moderate ethanol ingestion and cardiovascular protection: from epidemiologic associations to cellular mechanisms. *Journal Molecular and Cellular Cardiology*. 2012. Vol. 52. Issue 1. P. 93-104. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.10.011>

- [3] The Good, the Bad, and the Ugly with Alcohol Use and Abuse on the Heart / R. K. Walker et al. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*. 2013. Vol. 37. Issue 8. P. 1253-1260. <https://doi.org/10.1111/acer.12109>
- [4] Мостбауер Г. В. Шемічна хвороба серця та алкоголь: дві сторони однієї медалі. *Здоров'я України*. 2020. № 6 (Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія). С. 38-40. URL : <https://health-ua.com/multimedia/6/2/7/2/6/1609233517.pdf>
- [5] Мостбауер Г. В. Шемічна хвороба серця та алкоголь: дві сторони однієї медалі. *Здоров'я України*. 2021. № 1 (Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія). С. 52-54. URL : <https://health-ua.com/multimedia/6/3/6/2/8/1615542952.pdf>
- [6] Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature / D. Reichart, C. Magnusson, T. Zeller, S. Blankenberg. *Journal of Internal Medicine*. 2019. Vol. 286. Issue 4. P. 362-372. <https://doi.org/10.1111/ijim.12944>
- [7] Piano M. R., Phillips S. A. Alcoholic cardiomyopathy: Pathophysiologic insights. *Cardiovascular Toxicology*. 2014. Vol. 14. Issue 4. P. 291-308. <https://doi.org/10.1007/s12012-014-9252-4>
- [8] Дорогой А. П. Алкогольна кардіоміопатія і алкогольна хвороба печінки: проблеми та наслідки вживання алкоголю. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Додаток 1. С. 22-31.
- [9] Contemporary Appraisal of Sex Differences in Prevalence, Correlates, and Outcomes of Alcoholic Cardiomyopathy / M. F. Mogos, J. L. Salemi, S. A. Phillips, M. R. Piano. *Alcohol and Alcoholism*. 2019. Vol. 54. Issue 4. P. 386-395. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agz050>
- [10] Comparison of Alcoholic Cardiomyopathy in Women Versus Men / J. Fernández-Solà et al. *The American Journal of Cardiology*. 1997. Vol. 80. Issue 4. P. 481-485. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00399-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00399-8)
- [11] Effects of Alcohol on the Cardiovascular System in Women / M. R. Piano, L. A. Thur, C. L. Hwang, S. A. Phillips. *Alcohol Research: Current Reviews*. 2020. Vol. 40. Issue 2. P. 12. <https://doi.org/10.35946/arcv.v40.2.12>
- [12] Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020. Vol. 12. Issue 2. P. 572. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>
- [13] Ren J., Wold L. E. Mechanisms of alcoholic heart disease. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2008. Vol. 2. Issue 6. P. 497-506. <https://doi.org/10.1177/1753944708095137>
- [14] Leibing E., Meyer T. Enzymes and signal pathways in the pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy. *Herz*. 2016. Vol. 41. Issue 6. P. 478-483. <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4459-8>
- [15] Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nature Reviews Cardiology*. 2015. Vol. 12. Issue 10. P. 576-587. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.91>
- [16] Alcohol Abuse: Critical Pathophysiological Processes and Contribution to Disease Burden / P. E. Molina, J. D. Gardner, F. M. Souza-Smith, A. M. Whitaker. *Physiology*. 2014. Vol. 29. Issue 3. P. 203-215. <https://doi.org/10.1152/physiol.00055.2013>
- [17] Laurent D., Edwards J. G. Alcoholic Cardiomyopathy: Multigenic Changes Underlie Cardiovascular Dysfunction. *Journal of Cardiology & Clinical Research*. 2014. Vol. 2. Issue 1. P. 1022.
- [18] Беленичев И. Ф., Кучер Т. В. Влияние тиольных антиоксидантов на состояние нитрозирующего стресса в головном мозге крыс, подверженных хронической алкогольной интоксикации. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 2. С. 24-29.
- [19] Steiner J. L., Lang C. H. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: Mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2017. Vol. 89. P. 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.06.009>
- [20] Fernández-Solà J., Planavila Porta A. New Treatment Strategies for Alcohol-Induced Heart Damage. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17. Issue 10. P. 1651. <https://doi.org/10.3390/ijms17101651>
- [21] Rajbanshi S. L., Pandanaboina C. S. Alcohol stress on cardiac tissue – Ameliorative effects of *Thespesia populnea* leaf extract. *Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 63. Issue 6. P. 449-459. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2013.10.015>
- [22] Cardiac pathology in chronic alcoholics: A preliminary study / P. Vaideeswar et al. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2014. Vol. 60. Issue 4. P. 372-376. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.143958>
- [23] Histopathologic features of alcoholic cardiomyopathy compared with idiopathic dilated cardiomyopathy / X. Li, Y. Nie, H. Lian, S. Hu. *Medicine*. 2018. Vol. 97. Issue 39. P. 12259. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012259>
- [24] Tertyshnyi S. I., Shuliatnikova T. V., Zubko M. D. Heart pathomorphological changes in the long-term alcohol consumption. *Pathologia*. 2020. Vol. 17. Issue 2. P. 149-155. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212734>
- [25] Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев и др. Донецк : Издатель Заславский А. Ю. 2009. 262 с.
- [26] The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: The therapeutic effects of nootropic drugs / I. F. Belenichev, S. V. Gorbacheva, A. V. Demchenko, N. V. Bukhtiyarova. *Neurochemical Journal*. 2014. Vol. 8. Issue 1. P. 24-27. <https://doi.org/10.1134/s181971241401005x>
- [27] Pharmacological Correction of Thiol-Disulphide Imbalance in the Rat Brain by Intranasal Form of 11-1b Antagonist in a Model of Chronic Cerebral Ischemia / I. F. Belenichev et al. *Neurochemical Journal*. 2021. Vol. 15. Issue 1. P. 30-36. <https://doi.org/10.1134/s1819712421010153>
- [28] Тиол-дисульфідна система: роль в ендогенній цито- і органопротекції, пути фармакологічної модуляції / И. Ф. Беленичев и др. Киев : ТОВ Видавництво «Юстон», 2020. 232 с.
- [29] Day E., Rudd J. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*. 2019. Vol. 114. Issue 9. P. 1670-1678. <https://doi.org/10.1111/add.14703>
- [30] Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known / A. Mirijello et al. *European Journal of Internal Medicine*. 2017. Vol. 43. P. 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.06.014>
- [31] Беленичев И. Ф., Стеблюк В. С., Камышний А. М. Характер экспрессии мРНК iNOS и eNOS в миокарде крыс с алкогольной кардиомиопатией и на фоне проводимой терапии метаболическими кардиопротекторами. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 2. С. 82-87.
- [32] Expression of mRNA iNOS and mRNA eNOS in the liver of rats with chronic alcohol intoxication and with the introduction of *Achillea Micanthoides* Klok herb extract. Et krytzka / I. F. Belenichev et al. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*. 2020. Vol. 4. Issue 1. P. 6-10. <https://doi.org/10.29256/v.04.01.2020.escbm02>
- [33] Marchi K. C., Muniz J. J., Tirapelli C. R. Hypertension and chronic ethanol consumption: What do we know after a century of study? *World Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 6. Issue 5. P. 283-294. <https://doi.org/10.4330/wjcv.v6.i5.283>
- [34] Vary T. C., Deiter G., Lanry R. Chronic Alcohol Feeding Impairs mTOR(Ser<sup>2448</sup>) Phosphorylation in Rat Hearts. *Alcoholism, Clinical & Experimental Research*. 2008. Vol. 32. Issue 1. P. 43-51. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00544.x>
- [35] Impact of Chronic Alcohol Ingestion on Cardiac Muscle Protein Expression / R. L. Fogle et al. *Alcoholism, Clinical & Experimental Research*. 2010. Vol. 34. Issue 7. P. 1226-1234. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01200.x>
- [36] Lang C. H., Korzick D. H. Chronic alcohol consumption disrupts myocardial protein balance and function in aged, but not adult, female F344 rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2014. Vol. 306. Issue 1. P. 23-33. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00414.2013>
- [37] Hydrogen Sulfide as an Endogenous Modulator in Mitochondria and Mitochondria Dysfunction / W. Guo et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012. P. 878052. <https://doi.org/10.1155/2012/878052>
- [38] MPST but not CSE is the primary regulator of hydrogen sulfide production and function in the coronary artery / M. M. Kuo et al. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016. Vol. 310. Issue 1. P. H71-H79. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00574.2014>
- [39] Пригнічення мітохондріального шляху синтезу сірководню погіршує скоротливу функцію серця та підвищує чутливість мітохондріальної пори до Ca<sup>2+</sup> у серці щурів / А. Ю. Лучкова та ін. *Фізіологічний журнал*. 2017. Т. 63. № 4. С. 3-9. <https://doi.org/10.15407/fz63.04.003>
- [40] Murphy B., Bhattacharya R., Mukherjee P. Hydrogen sulfide signaling in mitochondria and disease. *FASEB Journal*. 2019. Vol. 33. Issue 12. P. 13098-13125. <https://doi.org/10.1096/fj.201901304R>
- [41] Hydrogen sulfide: metabolism, biological and medical role / N. V. Zaichko et al. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2014. Vol. 86. Issue 5. P. 5-25. <https://doi.org/10.15407/ubj86.05.005>
- [42] Kimura H. Production and Physiological Effects of Hydrogen Sulfide. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014. Vol. 20. Issue 5. P. 783-793. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5309>
- [43] Łowicka E., Bętkowski J. Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) – the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacological Reports*. 2007. Vol. 59. Issue 1. P. 4-24. [http://if-pan.krakow.pl/pjip/pdf/2007/1\\_4.pdf](http://if-pan.krakow.pl/pjip/pdf/2007/1_4.pdf)
- [44] Feliers D., Lee H. J., Kasinath B. S. Hydrogen Sulfide in Renal Physiology and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2016. Vol. 25. Issue 13. P. 720-731. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6596>
- [45] Wu D., Hu Q., Zhu D. An Update on Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide Interactions in the Cardiovascular System. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. Vol. 2018. P. 4579140. <https://doi.org/10.1155/2018/4579140>
- [46] Calvert J. W., Coetzee W. A., Lefter D. J. Novel Insights Into Hydrogen Sulfide – Mediated Cytoprotection. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2010. Vol. 12. Issue 10. P. 1203-1217. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2882>
- [47] Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis / A. Papapetropoulos et al. *PNAS*. 2009. Vol. 106. Issue 51. P. 21972-21977. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908047106>

- [48] Вплив метформіну та його поєднання з натрій гідрогенсульфідом на стан системи H<sub>2</sub>S та асоційовані біохімічні порушення в міокарді та нирках щурів за стрептозоцин-індукованого діабету / І. В. Паламарчук, О. Б. Струтинська, А. В. Мельник, Н. В. Заїчко. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. Вип. 3. С. 133-137. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-133-137>
- [49] Kang S. C., Sohn E. H., Lee S. R. Hydrogen Sulfide as a Potential Alternative for the Treatment of Myocardial Fibrosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020. Vol. 2020. P. 4105382. <https://doi.org/10.1155/2020/4105382>
- [50] The H<sub>2</sub>S Donor NaHS Changes the Expression Pattern of H<sub>2</sub>S-Producing Enzymes after Myocardial Infarction / N. Li et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. Vol. 2016. P. 6492469. <https://doi.org/10.1155/2016/6492469>
- [51] Статеві особливості впливу сірководню на перебіг ішемії-реперфузії в міокарді щурів / А. В. Мельник, Н. В. Заїчко, О. А. Ходаківський, О. В. Ходаківська. *Фізіологічний журнал*. 2018. Т. 64. № 1. С. 40-46. <https://doi.org/10.15407/fz64.01.040>
- [52] The role of H<sub>2</sub>S bioavailability in endothelial dysfunction / R. Wang et al. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015. Vol. 36. Issue 9. P. 568-578. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.05.007>
- [53] Bioenergetic effects of hydrogen sulfide suppress soluble Flt-1 and soluble endoglin in cystathionine gamma-lyase compromised endothelial cells / L. C. Sanchez-Aranguren et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. Issue 1. P. 15810. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72371-2>
- [54] Altaany Z., Yang G., Wang R. Crosstalk between hydrogen sulfide and nitric oxide in endothelial cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2013. Vol. 17. Issue 7. P. 879-888. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12077>
- [55] Hydrogen sulfide inhibits oxidative stress in lungs from allergic mice in vivo / L. R. Benetti et al. *European Journal of Pharmacology*. 2013. Vol. 698. Issue 1-3. P. 463-469. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.11.025>
- [56] Hydrogen Sulfide Stimulates Ischemic Vascular Remodeling Through Nitric Oxide Synthase and Nitrite Reduction Activity Regulating Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  and Vascular Endothelial Growth Factor-Dependent Angiogenesis / S. C. Bir et al. *Journal of the American Heart Association*. 2012. Vol. 1. Issue 5. P. e004093. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004093>
- [57] Chapter Fifteen – H<sub>2</sub>S Regulation of Nitric Oxide Metabolism / G. K. Kolluru, S. Yuan, X. Shen, C. G. Kevil. *Methods in Enzymology*. 2015. Vol. 554. P. 271-297. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2014.11.040>
- [58] Nitrosopersulfide (SSNO) accounts for sustained NO bioactivity of S-nitrosothiols following reaction with sulfide / M. M. Cortese-Krott et al. *Redox Biology*. 2014. Vol. 2. P. 234-244. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.031>
- [59] Role of Hydrogen Sulfide in the Development of Atherosclerotic Lesions in Apolipoprotein E Knockout Mice / Y. Wang et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009. Vol. 29. Issue 2. P. 173-179. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179333>
- [60] Kar S., Kambis T. N., Mishra P. K. Hydrogen sulfide-mediated regulation of cell death signaling ameliorates adverse cardiac remodeling and diabetic cardiomyopathy. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2019. Vol. 316. Issue 6. P. H1237-H1252. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00004.2019>
- [61] Hydrogen sulfide and cardiovascular disease: Doubts, clues, and interpretation difficulties from studies in geothermal areas / F. Gorini et al. *Science of The Total Environment*. 2020. Vol. 743. P. 140818. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140818>
- [62] Hydrogen sulfide prodrugs – a review / Y. Zheng, X. Ji, K. Ji, B. Wang. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015. Vol. 5. Issue 5. P. 367-377. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.06.004>
- [63] Trends in H<sub>2</sub>S-Donors Chemistry and Their Effects in Cardiovascular Diseases / A. Corvino et al. *Antioxidants*. 2021. Vol. 10. Issue 3. P. 429. <https://doi.org/10.3390/antiox10030429>
- [64] Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic / G. A. Benavides et al. *PNAS*. 2007. Vol. 104. Issue 46. P. 17977-17982. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705710104>
- [65] Characterization of a Novel, Water-Soluble Hydrogen Sulfide-Releasing Molecule (GYY4137): New Insights Into the Biology of Hydrogen Sulfide / L. Li et al. *Circulation*. 2008. Vol. 117. Issue 18. P. 2351-2360. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.753467>
- [66] Rose P., Dymock B. W., Moore P. K. Chapter Nine – GYY4137, a Novel Water-Soluble, H<sub>2</sub>S-Releasing Molecule. *Methods in Enzymology*. 2015. Vol. 554. P. 143-167. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2014.11.014>
- [67] Yuan S., Shen X., Kevil C. G. Beyond a Gasotransmitter: Hydrogen Sulfide and Polysulfide in Cardiovascular Health and Immune Response. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2017. Vol. 27. Issue 10. P. 634-653. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7096>
- [68] Zhao Y., Wang H., Xian M. Cysteine-Activated Hydrogen Sulfide (H<sub>2</sub>S) Donors. *Journal of the American Chemical Society*. 2011. Vol. 133. Issue 1. P. 15-17. <https://doi.org/10.1021/ja1085723>
- [69] New Biologically Active Hydrogen Sulfide Donors / T. Roger et al. *ChemBioChem*. 2013. Vol. 14. Issue 17. P. 2268-2271. <https://doi.org/10.1002/cbic.201300552>
- [70] Arylthioamides as H<sub>2</sub>S Donors:  $\gamma$ -Cysteine-Activated Releasing Properties and Vascular Effects in Vitro and in Vivo / A. Martelli et al. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2013. Vol. 4. Issue 10. P. 904-908. <https://doi.org/10.1021/ml400239a>
- [71] Iminoethers as Hydrogen Sulfide Donors: From the Gasotransmitter Release to the Vascular Effects / E. Barresi et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 60. Issue 17. P. 7512-7523. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00888>
- [72] Mercaptopyruvate acts as endogenous vasodilator independently of 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase activity / E. Mitidieri et al. *Nitric Oxide*. 2018. Vol. 75. P. 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2018.02.003>
- [73] Anti-metastatic Properties of Naproxen-HBTA in a Murine Model of Cutaneous Melanoma / G. Ercolano et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. Vol. 10. P. 66. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00066>
- [74] Pharmacological characterization of the vascular effects of aryl isothiocyanates: Is hydrogen sulfide the real player? / A. Martelli et al. *Vascular Pharmacology*. 2014. Vol. 60. Issue 1. P. 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2013.11.003>
- [75] Structure-activity relationships study of isothiocyanates for H<sub>2</sub>S releasing properties: 3-Pyridyl-isothiocyanate as a new promising cardioprotective agent / V. Citi et al. *Journal of Advanced Research*. 2020. Vol. 27. P. 41-53. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.02.017>
- [76] Zhao, Y., Steiger A. K., Pluth M. D. Cyclic Sulfenyl Thiocarbamates Release Carbonyl Sulfide and Hydrogen Sulfide Independently in Thiol-Promoted Pathways. *Journal of the American Chemical Society*. 2019. Vol. 141. Issue 34. P. 13610-13618. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b06319>
- [77] Wu D., Hu Q., Ma F., Zhu Y. Z. Vasorelaxant Effect of a New Hydrogen Sulfide-Nitric Oxide Conjugated Donor in Isolated Rat Aortic Rings through cGMP Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. Vol. 2016. P. 7075682. <https://doi.org/10.1155/2016/7075682>
- [78] Activity of a new hydrogen sulfide-releasing aspirin (ACS14) on pathological cardiovascular alterations induced by glutathione depletion in rats / G. Rossoni et al. *European Journal of Pharmacology*. 2010. Vol. 648. Issue 1-3. P. 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.08.039>
- [79] AP39, a mitochondria-targeting hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) donor, protects against myocardial reperfusion injury independently of salvage kinase signalling / Q. G. Karwi et al. *British Journal of Pharmacology*. 2017. Vol. 174. Issue 4. P. 287-301. <https://doi.org/10.1111/bph.13688>
- [80] A Novel Hydrogen Sulfide Prodrug, SG1002, Promotes Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide Bioavailability in Heart Failure Patients / D. J. Polhemus et al. *Cardiovascular Therapeutics*. 2015. Vol. 33. Issue 4. P. 216-226. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12128>
- [81] Hydrogen sulfide alleviates myocardial fibrosis in mice with alcoholic cardiomyopathy by downregulating autophagy / B. Liang et al. *International Journal of Molecular Medicine*. 2017. Vol. 40. Issue 6. P. 1781-1791. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3191>
- [82] Ramipril Affects Hydrogen Sulfide Generation in Mouse Liver and Kidney / B. Wiliński et al. *Folia Biologica*. 2010. Vol. 58. Issue 3-4. P. 177-180. <https://doi.org/10.3409/fb58-3-4.177-180>
- [83] Statins upregulate cystathionine  $\gamma$ -lyase transcription and H<sub>2</sub>S generation via activating Akt signaling in macrophage / Y. Xu et al. *Pharmacological Research*. 2014. Vol. 87. P. 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.06.006>
- [84] Digoxin increases hydrogen sulfide concentrations in brain, heart and kidney tissues in mice / B. Wiliński et al. *Pharmacological Reports*. 2011. Vol. 63. Issue 5. P. 1243-1247. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70645-4](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70645-4)
- [85] Administration of metformin alleviates atherosclerosis by promoting H<sub>2</sub>S production via regulating CSE expression / X. Ma, Z. Jiang, Z. Wang, Z. Zhang. *Journal of Cellular Physiology*. 2020. Vol. 235. Issue 3. P. 2102-2112. <https://doi.org/10.1002/jcp.29112>
- [86] Toxicities and beneficial protection of H<sub>2</sub>S donors based on nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J. Zhang et al. *MedChemComm*. 2019. Vol. 10. Issue 5. P. 742-756. <https://doi.org/10.1039/c8md00611c>
- [87] Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств / И. Ф. Беленчев, В. А. Визир, В. И. Мамчур, А. В. Курята. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21. № 1. С. 118-128. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856>
- [88] Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур и др. Запорожье, 2007. 304 с.

## References

- [1] Spies, C. D., Sander, M., Stangl, K., Fernandez-Sola, J., Preedy, V. R., Rubin, E., Andreasson, S., Hanna, E. Z., & Kox, W. J. (2001). Effects of alcohol on the heart. *Current Opinion in Critical Care*, 7(5), 337-343. <https://doi.org/10.1097/00075198-200110000-00004>



- [2] Krenz, M., & Korthuis, R. J. (2012). Moderate ethanol ingestion and cardiovascular protection: from epidemiologic associations to cellular mechanisms. *Journal Molecular and Cellular Cardiology*, 52(1), 93-104. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.10.011>
- [3] Walker, R. K., Cousins, V. M., Umoh, N. A., Jeffress, M. A., Taghipour, D., Al-Rubaiee, M., & Haddad, G. E. (2013). The Good, the Bad, and the Ugly with Alcohol Use and Abuse on the Heart. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*, 37(8), 1253-1260. <https://doi.org/10.1111/acer.12109>
- [4] Mostbauer, H. V. (2020). Ishemichna khvoroba sertsia ta alkohol: dvi storony odnii medali [Ischemic heart disease and alcohol: two sides of the same coin]. *Zdorovia Ukrainy*, (6. Kardiolohiia. Revmatolohiia. Kardiokhirurhiia), 38-40. <https://health-ua.com/multimedia/6/3/6/2/7/2/6/1609233517.pdf> [in Ukrainian].
- [5] Mostbauer, H. V. (2021). Ishemichna khvoroba sertsia ta alkohol: dvi storony odnii medali [Ischemic heart disease and alcohol: two sides of the same coin]. *Zdorovia Ukrainy*, (1. Kardiolohiia. Revmatolohiia. Kardiokhirurhiia), 52-54. <https://health-ua.com/multimedia/6/3/6/2/8/1615542952.pdf> [in Ukrainian].
- [6] Reichart, D., Magnussen, C., Zeller, T., & Blankenberg, S. (2019). Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature. *Journal of Internal Medicine*, 286(4), 362-372. <https://doi.org/10.1111/joim.12944>
- [7] Piano, M. R., & Phillips, S. A. (2014). Alcoholic cardiomyopathy: Pathophysiological insights. *Cardiovascular Toxicology*, 14(4), 291-308. <https://doi.org/10.1007/s12012-014-9252-4>
- [8] Dorogoi, A. P. (2016). Alkoholna kardiomiopatiia i alkoholna khvoroba pechinky: problemy ta naslidky vzhvyvannia alkoholiu [Alcohol cardiomyopathy and alcohol liver disease: problems and consequences of alcohol consumption]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (Supl. 1), 22-31. [in Ukrainian].
- [9] Mogos, M. F., Salemi, J. L., Phillips, S. A., & Piano, M. R. (2019). Contemporary Appraisal of Sex Differences in Prevalence, Correlates, and Outcomes of Alcoholic Cardiomyopathy. *Alcohol and Alcoholism*, 54(4), 386-395. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg050>
- [10] Fernández-Solà, J., Estruch, R., Nicolás, J.-M., Paré, J.-C., Sacanella, E., Antúnez, E., & Urbano-Marquez, A. (1997). Comparison of Alcoholic Cardiomyopathy in Women Versus Men. *The American Journal of Cardiology*, 80(4), 481-485. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00399-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00399-8)
- [11] Piano, M. R., Thur, L. A., Hwang, C. L., & Phillips, S. A. (2020). Effects of Alcohol on the Cardiovascular System in Women. *Alcohol Research: Current Reviews*, 40(2), Article 12. <https://doi.org/10.35946/arc.v40.2.12>
- [12] Fernández-Solà, J. (2020). The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*, 12(2), Article 572. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>
- [13] Ren, J., & Wold, L. E. (2008). Mechanisms of alcoholic heart disease. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2(6), 497-506. <https://doi.org/10.1177/1753944708095137>
- [14] Leibing, E., & Meyer, T. (2016). Enzymes and signal pathways in the pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy. *Herz*, 41(6), 478-483. <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4459-8>
- [15] Fernández-Solà, J. (2015). Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nature Reviews Cardiology*, 12(10), 576-587. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.91>
- [16] Molina, P. E., Gardner, J. D., Souza-Smith, F. M., & Whitaker, A. M. (2014). Alcohol Abuse: Critical Pathophysiological Processes and Contribution to Disease Burden. *Physiology*, 29(3), 203-215. <https://doi.org/10.1152/physiol.00055.2013>
- [17] Laurent, D., & Edwards, J. G. (2014). Alcoholic Cardiomyopathy: Multigenic Changes Underlie Cardiovascular Dysfunction. *Journal of Cardiology & Clinical Research*, 2(1), Article 1022.
- [18] Belenichev, I. F., & Kucher, T. V. (2016). Vliyanie tiol'nykh antioksidantov na sostoyanie nitroziruyushchego stressa v golovnom mozge krysa, podverzhennykh khronicheskoi alkogol'noi intoksikatsii [The influence of thiol antioxidants on the state of nitrosating stress in brain of rats with chronic ethanol intoxication]. *Farmakolohiia ta likarska toksykologhiia*, (2), 24-29. [in Russian].
- [19] Steiner, J. L., & Lang, C. H. (2017). Etiology of alcoholic cardiomyopathy: Mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 89, 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.06.009>
- [20] Fernández-Solà, J., & Planavila Porta, A. (2016). New Treatment Strategies for Alcohol-Induced Heart Damage. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(10), Article 1651. <https://doi.org/10.3390/ijms17101651>
- [21] Rajbanshi, S. L., & Pandanaboina, C. S. (2014). Alcohol stress on cardiac tissue – Ameliorative effects of Thespesia populnea leaf extract. *Journal of Cardiology*, 63(6), 449-459. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2013.10.015>
- [22] Vaideeswar, P., Chaudhari, C., Rane, S., Gondhalekar, J., & Dandekar, S. (2014). Cardiac pathology in chronic alcoholics: A preliminary study. *Journal of Postgraduate Medicine*, 60(4), 372-376. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.143958>
- [23] Li, X., Nie, Y., Lian, H., & Hu, S. (2018). Histopathologic features of alcoholic cardiomyopathy compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Medicine*, 97(39), Article e12259. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012259>
- [24] Tertyshnyi, S. I., Shuliatnikova, T. V., & Zubko, M. D. (2020). Heart pathomorphological changes in the long-term alcohol consumption. *Pathologia*, 17(2), 149-155. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212734>
- [25] Belenichev, I. F., Chernii, V. I., Kolesnik, Yu. M., Pavlov, S. V., Andronova, I. A., Abramov, A. V., Ostrovaya, T. V., Bukhtiyarova, N. V., & Kucherenko, L. I. (2009). *Ratsional'naya neuroproteksiya [Rational neuroprotection]*. Izdatel' Zaslavskii A. Yu. [in Russian].
- [26] Belenichev, I. F., Gorbacheva, S. V., Demchenko, A. V., & Bukhtiyarova, N. V. (2014). The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: The therapeutic effects of nootropic drugs. *Neurochemical Journal*, 8(1), 24-27. <https://doi.org/10.1134/s181971241401005x>
- [27] Belenichev, I. F., Burlaka, B. S., Bukhtiyarova, N. V., Aliyeva, E. G., Suprun, E. V., Ishchenko, A. M., & Simbirtev, A. S. (2021). Pharmacological Correction of Thiol-Disulphide Imbalance in the Rat Brain by Intranasal Form of Il-1b Antagonist in a Model of Chronic Cerebral Ischemia. *Neurochemical Journal*, 15(1), 30-36. <https://doi.org/10.1134/s1819712421010153>
- [28] Belenichev, I. F., Chekman, I. S., Nagornaya, E. A., Gorbacheva, S. V., Gorchakova, N. A., Bukhtiyarova, N. V., Reznichenko, N. Yu., & Feroz Shakh. (2020). *Tiol-disulfidnaya sistema: rol' v endogennoi tsito- i organoproteksii, puti farmakologicheskoi modulatsii [Thiol-disulfide system: the role in endogenous cyto- and organ protection, pharmacological modulation pathways]*. TOV Vidavnitstvo «Yuston». [in Russian].
- [29] Day, E., & Rudd, J. (2019). Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*, 114(9), 1670-1678. <https://doi.org/10.1111/add.14703>
- [30] Mirijello, A., Tarli, C., Vassallo, G. A., Sestito, L., Antonelli, M., d'Angelo, C., Ferrulli, A., De Cosmo, S., Gasbarrini, A., & Addolorato, G. (2017). Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *European Journal of Internal Medicine*, 43, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.06.014>
- [31] Belenichev, I. F., Stebliuk, V. S., & Kamyshnyi, A. M. (2017). Kharakter ekspressii mRNK iNOS i eNOS v miokarde krysa s alkogol'noi kardiomiopatiie i na fone provodimoj terapii metabolitotropnykh kardioprotektorami [The mRNA expression character of inos and enos in the rats myocardium with alcoholic cardiomyopathy during metabolitotropic cardioprotectors therapy]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (2), 82-87. [in Ukrainian].
- [32] Belenichev, I. F., Duyun, I. F., Kamyshnyi, O. M., Mazulin, O. V., Suprun, E. V., & Makyeyeva, L. V. (2020). Expression of mRNA iNOS and mRNA eNOS in the liver of rats with chronic alcohol intoxication and with the introduction of Achillea Micranthoides Klok herb extract. *Et krytzka. Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*, 4(1), 6-10. <https://doi.org/10.29256/v.04.01.2020.escbm02>
- [33] Marchi, K. C., Muniz, J. J., & Tirapelli, C. R. (2014). Hypertension and chronic ethanol consumption: What do we know after a century of study? *World Journal of Cardiology*, 6(5), 283-294. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i5.283>
- [34] Vary, T. C., Deiter, G., & Lanry, R. (2008). Chronic Alcohol Feeding Impairs mTOR(Ser<sup>2448</sup>) Phosphorylation in Rat Hearts. *Alcoholism, Clinical & Experimental Research*, 32(1), 43-51. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00544.x>
- [35] Fogle, R. L., Lynch, C. J., Palopoli, M., Deiter, G., Stanley, B. A., & Vary, T. C. (2010). Impact of Chronic Alcohol Ingestion on Cardiac Muscle Protein Expression. *Alcoholism, Clinical & Experimental Research*, 34(7), 1226-1234. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01200.x>
- [36] Lang, C. H., & Korzick, D. H. (2014). Chronic alcohol consumption disrupts myocardial protein balance and function in aged, but not adult, female F344 rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 306(1), R23-R33. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00414.2013>
- [37] Guo, W., Kan, J. T., Cheng, Z. Y., Chen, J. F., Shen, Y. Q., Xu, J., Wu, D., & Zhu, Y. Z. (2012). Hydrogen Sulfide as an Endogenous Modulator in Mitochondria and Mitochondria Dysfunction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, Article 878052. <https://doi.org/10.1155/2012/878052>
- [38] Kuo, M. M., Kim, D. H., Jandu, S., Bergman, Y., Tan, S., Wang, H., Pandey, D. R., Abraham, T. P., Shoukas, A. A., Berkowitz, D. E., & Santhanam, L. (2016). MPST but not CSE is the primary regulator of hydrogen sulfide production and function in the coronary artery. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 310(1), H71-H79. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00574.2014>
- [39] Luchkova, A. Yu., Hoshovska, Yu. V., Fedichkina, R. A., Strutynska, N. A., & Sagach, V. F. (2017). Pryhnychennia mitokondrialnoho shliakhu syntezu sirkovodniu pohirshue skorotlyvu funktsiiu sertsia

- ta pidvyschue chutlyvist mitokhondrialnoi pory do  $\text{Sa}^{2+}$  u sertsii shchuriv [Inhibition of mitochondrial  $\text{H}_2\text{S}$  synthesis depresses heart function and increases sensitivity of mitochondrial pore to calcium load]. *Fiziolo-hichnyi zhurnal*, 63(4), 3-9. <https://doi.org/10.15407/fz63.04.003> [in Ukrainian].
- [40] Murphy, B., Bhattacharya, R., & Mukherjee, P. (2019). Hydrogen sulfide signaling in mitochondria and disease. *FASEB Journal*, 33(12), 13098-13125. <https://doi.org/10.1096/fj.201901304R>
- [41] Zaichko, N. V., Melnik, A. V., Yoltukhivskyy, M. M., Olhovskiy, A. S., & Palamarchuk, I. V. (2014). Hydrogen sulfide: metabolism, biological and medical role. *Ukrainian Biochemical Journal*, 86(5), 5-25. <https://doi.org/10.15407/ubj86.05.005>
- [42] Kimura, H. (2014). Production and Physiological Effects of Hydrogen Sulfide. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(5), 783-793. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5309>
- [43] Lowicka, E., & Beltowski, J. (2007). Hydrogen sulfide ( $\text{H}_2\text{S}$ ) – the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacological Reports*, 59(1), 4-24. [http://if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2007/1\\_4.pdf](http://if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2007/1_4.pdf)
- [44] Feliars, D., Lee, H. J., & Kasinath, B. S. (2016). Hydrogen Sulfide in Renal Physiology and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 25(13), 720-731. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6596>
- [45] Wu, D., Hu, Q., & Zhu, D. (2018). An Update on Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide Interactions in the Cardiovascular System. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, Article 4579140. <https://doi.org/10.1155/2018/4579140>
- [46] Calvert, J. W., Coetzee, W. A., & Lefer, D. J. (2010). Novel Insights Into Hydrogen Sulfide – Mediated Cytoprotection. *Antioxidants & Redox Signaling*, 12(10), 1203-1217. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2882>
- [47] Papapetropoulos, A., Pyriochou, A., Altaany, Z., Yang, G., Marazioti, A., Zhou, Z., Jeschke, M. G., Branski, L. K., Herndon, D. N., Wang, R., & Szabo, C. (2009). Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis. *PNAS*, 106(51), 21972-21977. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908047106>
- [48] Palamarchuk, I. V., Strutynska, O. B., Melnyk, A. V., & Zaichko, N. V. (2020). Vplyv metforminu ta yoho poiednannia z natrii hidrohensulfidom na stan systemy  $\text{H}_2\text{S}$  ta asotsiovani biokhimichni porushennia v miokardi ta nyrykakh shchuriv za streptozototsyn-indukovanoho diabetu [Influence of metformin and its combination with sodium hydrogen sulphide on  $\text{H}_2\text{S}$  system and associated biochemical disorders in myocardium and kidney of rats with streptozotocin-induced diabetes]. *Visnyk problem biolohii i medytyny*, (3), 133-137. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-133-137> [in Ukrainian].
- [49] Kang, S. C., Sohn, E. H., & Lee, S. R. (2020). Hydrogen Sulfide as a Potential Alternative for the Treatment of Myocardial Fibrosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, Article 4105382. <https://doi.org/10.1155/2020/4105382>
- [50] Li, N., Wang, M. J., Jin, S., Bai, Y. D., Hou, C. L., Ma, F. F., Li, X. H., & Zhu, Y. C. (2016). The  $\text{H}_2\text{S}$  Donor NaHS Changes the Expression Pattern of  $\text{H}_2\text{S}$ -Producing Enzymes after Myocardial Infarction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, Article 6492469. <https://doi.org/10.1155/2016/6492469>
- [51] Melnyk, A. V., Zaichko, N. V., Khodakovskiy, O. A., & Khodakivska, O. V. (2018). Statevi osoblyvosti vplyvu sirkovodniu na perebih ishemii-reperfuzii v miokardi shchuriv [Sex characteristics of hydrogen sulfide influence on ischemiareperfusion in myocardium of rats]. *Fiziolo-hichnyi zhurnal*, 64(1), 40-46. <https://doi.org/10.15407/fz64.01.040> [in Ukrainian].
- [52] Wang, R., Szabo, C., Ichinose, F., Ahmed, A., Whiteman, M., & Papapetropoulos, A. (2015). The role of  $\text{H}_2\text{S}$  bioavailability in endothelial dysfunction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(9), 568-578. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.05.007>
- [53] Sanchez-Aranguren, L. C., Ahmad, S., Dias, I., Alzahrani, F. A., Rezaei, H., Wang, K., & Ahmed, A. (2020). Bioenergetic effects of hydrogen sulfide suppress soluble Flt-1 and soluble endoglin in cystathionine gamma-lyase compromised endothelial cells. *Scientific Reports*, 10(1), Article 15810. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72371-2>
- [54] Altaany, Z., Yang, G., & Wang, R. (2013). Crosstalk between hydrogen sulfide and nitric oxide in endothelial cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 17(7), 879-888. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12077>
- [55] Benetti, L. R., Campos, D., Gurgueira, S. A., Vercesi, A. E., Guedes, C. E., Santos, K. L., Wallace, J. L., Teixeira, S. A., Florenzano, J., Costa, S. K., Muscará, M. N., & Ferreira, H. H. (2013). Hydrogen sulfide inhibits oxidative stress in lungs from allergic mice in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 698(1-3), 463-469. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.11.025>
- [56] Bir, S. C., Kolluru, G. K., McCarthy, P., Shen, X., Pardue, S., Pattillo, C. B., & Kevil, C. G. (2012). Hydrogen Sulfide Stimulates Ischemic Vascular Remodeling Through Nitric Oxide Synthase and Nitrite Reduction Activity Regulating Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  and Vascular Endothelial Growth Factor-Dependent Angiogenesis. *Journal of the American Heart Association*, 1(5), Article e004093. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004093>
- [57] Kolluru, G. K., Yuan, S., Shen, X., & Kevil, C. G. (2015). Chapter Fifteen –  $\text{H}_2\text{S}$  Regulation of Nitric Oxide Metabolism. *Methods in Enzymology*, 554, 271-297. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2014.11.040>
- [58] Cortese-Krott, M. M., Fernandez, B. O., Santos, J. L., Mergia, E., Grman, M., Nagy, P., Kelm, M., Butler, A., & Feelisch, M. (2014). Nitrosopersulfide (SSNO) accounts for sustained NO bioactivity of S-nitrosothiols following reaction with sulfide. *Redox Biology*, 2, 234-244. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.031>
- [59] Wang, Y., Zhao, X., Jin, H., Wei, H., Li, W., Bu, D., Tang, X., Ren, Y., Tang, C., & Du, J. (2009). Role of Hydrogen Sulfide in the Development of Atherosclerotic Lesions in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(2), 173-179. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179333>
- [60] Kar, S., Kambis, T. N., & Mishra, P. K. (2019). Hydrogen sulfide-mediated regulation of cell death signaling ameliorates adverse cardiac remodeling and diabetic cardiomyopathy. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, 316(6), H1237-H1252. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00004.2019>
- [61] Gorini, F., Bustaffa, E., Chatzianagnostou, K., Bianchi, F., & Vassalle, C. (2020). Hydrogen sulfide and cardiovascular disease: Doubts, clues, and interpretation difficulties from studies in geothermal areas. *Science of The Total Environment*, 743, Article 140818. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140818>
- [62] Zheng, Y., Ji, X., Ji, K., & Wang, B. (2015). Hydrogen sulfide products – a review. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(5), 367-377. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.06.004>
- [63] Corvino, A., Frecentese, F., Magli, E., Perissutti, E., Santagada, V., Scognamiglio, A., Caliendo, G., Fiorino, F., & Severino, B. (2021). Trends in  $\text{H}_2\text{S}$ -Donors Chemistry and Their Effects in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants*, 10(3), Article 429. <https://doi.org/10.3390/antiox10030429>
- [64] Benavides, G. A., Squadrito, G. L., Mills, R. W., Patel, H. D., Isbell, T. S., Patel, R. P., Darley-Usmar, V. M., Doeller, J. E., & Kraus, D. W. (2007). Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. *PNAS*, 104(46), 17977-17982. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705710104>
- [65] Li, L., Whiteman, M., Guan, Y. Y., Neo, K. L., Cheng, Y., Lee, S. W., Zhao, Y., Baskar, R., Tan, C. H., & Moore, P. K. (2008). Characterization of a Novel, Water-Soluble Hydrogen Sulfide-Releasing Molecule (GYY4137): New Insights Into the Biology of Hydrogen Sulfide. *Circulation*, 117(18), 2351-2360. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.753467>
- [66] Rose, P., Dymock, B. W., & Moore, P. K. (2015). Chapter Nine – GYY4137, a Novel Water-Soluble,  $\text{H}_2\text{S}$ -Releasing Molecule. *Methods in Enzymology*, 554, 143-167. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2014.11.014>
- [67] Yuan, S., Shen, X., & Kevil, C. G. (2017). Beyond a Gasotransmitter: Hydrogen Sulfide and Polysulfide in Cardiovascular Health and Immune Response. *Antioxidants & Redox Signaling*, 27(10), 634-653. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7096>
- [68] Zhao, Y., Wang, H., & Xian, M. (2011). Cysteine-Activated Hydrogen Sulfide ( $\text{H}_2\text{S}$ ) Donors. *Journal of the American Chemical Society*, 133(1), 15-17. <https://doi.org/10.1021/ja1085723>
- [69] Roger, T., Raynaud, F., Bouillaud, F., Ransy, C., Simonet, S., Crespo, C., Bourguignon, M. P., Villeneuve, N., Vilaine, J. P., Artaud, I., & Galardon, E. (2013). New Biologically Active Hydrogen Sulfide Donors. *Chembiochem*, 14(17), 2268-2271. <https://doi.org/10.1002/cbic.201300552>
- [70] Martelli, A., Testai, L., Citi, V., Marino, A., Pugliesi, I., Barresi, E., Nesi, G., Rapposelli, S., Taliani, S., Da Settimo, F., Breschi, M. C., & Calderone, V. (2013). Arylthioamides as  $\text{H}_2\text{S}$  Donors: Cysteine-Activated Releasing Properties and Vascular Effects in Vitro and in Vivo. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 4(10), 904-908. <https://doi.org/10.1021/ml400239a>
- [71] Barresi, E., Nesi, G., Citi, V., Piragine, E., Piano, I., Taliani, S., Da Settimo, F., Rapposelli, S., Testai, L., Breschi, M. C., Gargini, C., Calderone, V., & Martelli, A. (2017). Iminothioethers as Hydrogen Sulfide Donors: From the Gasotransmitter Release to the Vascular Effects. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(17), 7512-7523. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00888>
- [72] Mitidieri, E., Tramontano, T., Gurgone, D., Citi, V., Calderone, V., Brancaleone, V., Katsouda, A., Nagahara, N., Papapetropoulos, A., Cirino, G., d'Emmanuele di Villa Bianca, R., & Sorrentino, R. (2018). Mercaptopyrivate acts as endogenous vasodilator independently of 3-mercaptopyrivate sulfuryltransferase activity. *Nitric Oxide*, 75, 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2018.02.003>
- [73] Ercolano, G., De Cicco, P., Frecentese, F., Saccone, I., Corvino, A., Giordano, F., Magli, E., Fiorino, F., Severino, B., Calderone, V., Citi, V., Cirino, G., & Ianaro, A. (2019). Anti-metastatic Properties of Naproxen-HBTA in a Murine Model of Cutaneous Melanoma. *Frontiers in Pharmacology*, 10, Article 66. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00066>
- [74] Martelli, A., Testai, L., Citi, V., Marino, A., Bellagambi, F. G., Ghimentani, S., Breschi, M. C., & Calderone, V. (2014). Pharmacological characterization of the vascular effects of aryl isothiocyanates: Is hydrogen

- sulfide the real player? *Vascular Pharmacology*, 60(1), 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2013.11.003>
- [75] Citi, V., Corvino, A., Fiorino, F., Frecentese, F., Magli, E., Perissutti, E., Santagada, V., Brogi, S., Flori, L., Gorica, E., Testai, L., Martelli, A., Calderone, V., Caliendo, G., & Severino, B. (2020). Structure-activity relationships study of isothiocyanates for H<sub>2</sub>S releasing properties: 3-Pyridyl-isothiocyanate as a new promising cardioprotective agent. *Journal of Advanced Research*, 27, 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.02.017>
- [76] Zhao, Y., Steiger, A. K., & Pluth, M. D. (2019). Cyclic Sulfenyl Thiocarbamates Release Carbonyl Sulfide and Hydrogen Sulfide Independently in Thiol-Promoted Pathways. *Journal of the American Chemical Society*, 141(34), 13610–13618. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b06319>
- [77] Wu, D., Hu, Q., Ma, F., & Zhu, Y. Z. (2016). Vasorelaxant Effect of a New Hydrogen Sulfide-Nitric Oxide Conjugated Donor in Isolated Rat Aortic Rings through cGMP Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, Article 7075682. <https://doi.org/10.1155/2016/7075682>
- [78] Rossoni, G., Manfredi, B., Tazzari, V., Sparatore, A., Trivulzio, S., Del Soldato, P., & Berti, F. (2010). Activity of a new hydrogen sulfide-releasing aspirin (ACS14) on pathological cardiovascular alterations induced by glutathione depletion in rats. *European Journal of Pharmacology*, 648(1–3), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.08.039>
- [79] Karwi, Q. G., Bornbaum, J., Boengler, K., Torregrossa, R., Whiteman, M., Wood, M. E., Schulz, R., & Baxter, G. F. (2017). AP39, a mitochondria-targeting hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) donor, protects against myocardial reperfusion injury independently of salvage kinase signalling. *British Journal of Pharmacology*, 174(4), 287–301. <https://doi.org/10.1111/bph.13688>
- [80] Polhemus, D. J., Li, Z., Pattillo, C. B., Gojon, G., Sr. Gojon, G., Jr, Giordano, T., & Krum, H. (2015). A Novel Hydrogen Sulfide Prodrug, SG1002, Promotes Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide Bioavailability in Heart Failure Patients. *Cardiovascular Therapeutics*, 33(4), 216–226. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12128>
- [81] Liang, B., Xiao, T., Long, J., Liu, M., Li, Z., Liu, S., & Yang, J. (2017). Hydrogen sulfide alleviates myocardial fibrosis in mice with alcoholic cardiomyopathy by downregulating autophagy. *International Journal of Molecular Medicine*, 40(6), 1781–1791. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3191>
- [82] Wiliński, B., Wiliński, J., Somogyi, E., Górska, M., & Piotrowska, J. (2010). Ramipril Affects Hydrogen Sulfide Generation in Mouse Liver and Kidney. *Folia Biologica*, 58(3–4), 177–180. [https://doi.org/10.3409/fb58\\_3-4\\_177-180](https://doi.org/10.3409/fb58_3-4_177-180)
- [83] Xu, Y., Du, H. P., Li, J., Xu, R., Wang, Y. L., You, S. J., Liu, H., Wang, F., Cao, Y. J., Liu, C. F., & Hu, L. F. (2014). Statins upregulate cystathionine  $\gamma$ -lyase transcription and H<sub>2</sub>S generation via activating Akt signaling in macrophage. *Pharmacological Research*, 87, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.06.006>
- [84] Wiliński, B., Wiliński, J., Somogyi, E., Piotrowska, J., & Górska, M. (2011). Digoxin increases hydrogen sulfide concentrations in brain, heart and kidney tissues in mice. *Pharmacological Reports*, 63(5), 1243–1247. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70645-4](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70645-4)
- [85] Ma, X., Jiang, Z., Wang, Z., & Zhang, Z. (2020). Administration of metformin alleviates atherosclerosis by promoting H<sub>2</sub>S production via regulating CSE expression. *Journal of Cellular Physiology*, 235(3), 2102–2112. <https://doi.org/10.1002/jcp.29112>
- [86] Zhang, J., Zhang, Q., Wang, Y., Li, J., Bai, Z., Zhao, Q., Wang, Z., He, D., Zhang, J., & Chen, Y. (2019). Toxicities and beneficial protection of H<sub>2</sub>S donors based on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *MedChemComm*, 10(5), 742–756. <https://doi.org/10.1039/c8md00611c>
- [87] Bielenichev, I. F., Vizir, V. A., Mamchur, V. Yo., & Kuriata, O. V. (2019). Mesto tiotriazolina v galeree sovremennykh metabolitotropnykh lekarstvennykh sredstv [Place of tiotriazoline in the gallery of modern metabolitotropic medicines]. *Zaporozhye medical journal*, 21(1), 118–128. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856> [in Russian].
- [88] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Voloshin, N. A., Gorchakova, N. A., & Kucherenko, L. I. (2007). *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitotropic drugs]*. Zaporozhye. [in Russian].