

УДК 612.17/18:59.08

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1\(35\)-973-986](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-1(35)-973-986)

Мельник Андрій Володимирович доктор медичних наук, професор, в.о. завідувача кафедри медичної та біологічної хімії, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. М. І. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, тел.: (0432) 61-11-00, <https://orcid.org/0000-0003-1315-7958>

Денисюк Ольга Миколаївна кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. М. І. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, тел.: (0432) 61-11-00, <https://orcid.org/0000-0002-0698-6945>

Назарчук Олександр Адамович доктор медичних наук, професор кафедри мікробіології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. М. І. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, тел.: (0432) 57-03-79, <https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>

ВПЛИВ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ НА СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ

Анотація. Гіпергомоцистеїнемія – незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань та інших патологічних станів. Статеві чинники впливу гіпергомоцистеїнемії на стан серцево-судинної системи стають дедалі більш актуальними, оскільки відомо, що серцево-судинні захворювання мають чіткі епідеміологічні і клінічні гендер-асоційовані особливості.

Метою дослідження було оцінити особливості деяких біохімічних показників стану аорти та серця щурів, а також скоротливу здатність аорти за умови ГГЦ в залежності від статі.

В досліджах на статевозрілих самцях та самках щурів з експериментальною тіолактон-індукованою гіпергомоцистеїнемією (тіолактон D, L-гомоцистеїну внутрішньошлунково 1 раз на добу протягом 28 діб) визначали маркери цитолізу кардіоміоцитів (АлТ, КФК), вміст адгезивної молекули судинних клітин-1 (sVCAM-1), H₂S, вміст нітратів та нітритів, а також реєстрацію скоротливої активності ізольованих препаратів аорти тварин різної статі.

Тривале введення тіолактону гомоцистеїну суттєво змінює біохімічні та функціональні параметри серця та аорти щурів обох статей. У самців реєструвались статистично вищий рівень гомоцистеїну (на 21 %), більший



дефіцит ендогенного H_2S (на 12,0 %). Введення тіолактону гомоцистеїну спричиняє розвиток цитолізу кардіоміоцитів у тварин обох статей, але виразність вказаних змін більша у самців, про що свідчить зростання в крові активності аспартатамінотрансферази (на 39,2 % у самців проти 24,9 % у самок) та креатинфосфокінази (на 42,5 % у самців проти 31,3 % у самок), порівняно з контролем. Гіпергомоцистеїнемія виявляє більш виразну ендотеліотоксичність у самців: вміст в крові sVCAM-1 зростає у на 50,3 %, а у самок - на 35,6 %. За цих умов у самців відмічалось більш істотне збільшення ацетилхолін-індукованої вазоконстрикції кілець аорти: EC_{50} гомоцистеїну зменшувалась у самців на 40,0 % ($p < 0,05$), а у самок на 34,9 % ($p < 0,05$), відносно контролю.

Отже, гіпергомоцистеїнемія призводить до біохімічних і фізіологічних змін в серцево-судинній системі у щурів: зростання вмісту гомоцистеїну в крові викликає зменшення рівня гідроген сульфід у серці і судинах; ініціацію цитолізу кардіоміоцитів та ендотеліальної дисфункції, а також посилення ацетилхолін-індукованої констрикції фрагментів аорти. Зазначені зміни мають вірогідно більш виразний характер у щурів-самців.

Ключові слова: статеві відмінності, щурі, серце, ендотелій, судини, гіпергомоцистеїнемія, H_2S .

Melnyk Andrii Volodymyrovych Doctor of medical sciences, professor, acting head of the department of medical and biological chemistry, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov St., 56, Vinnytsia, 21018, <https://orcid.org/0000-0003-1315-7958>

Denysiuk Olga Mykolayivna Candidate of medical sciences, associate professor of the department of pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov St., 56, Vinnytsia, 21018, <https://orcid.org/0000-0002-0698-6945>

Nazarchuk Oleksandr Adamovych Doctor of medical sciences, professor of the department of microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov St., 56, Vinnytsia, 21018, <https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>

INFLUENCE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF MALE AND FEMALE RATS

Abstract. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for the development of cardiovascular diseases and other pathological conditions. Gender factors are becoming more and more relevant, since it is known that cardiovascular diseases have clear epidemiological and clinical gender-associated features.



Aim of the study is to evaluate the peculiarities of some biochemical indicators of the state of the aorta and heart of rats, as well as the contractility of the aorta under the condition of hyperhomocysteinemia, depending on gender.

In experiments on sexually mature male and female rats with experimental thiolactone-induced hyperhomocysteinemia (thiolactone of D, L-homocysteine intragastrically once a day for 28 days), were determined markers of cytolysis of cardiomyocytes, the content of vascular cell adhesive molecules - 1, H₂S, nitrate and nitrite content, as well as registration of contractile activity of isolated aorta preparations of animals of different sexes.

Long-term administration of homocysteine thiolactone significantly changes the biochemical and functional parameters of the heart and aorta of rats of both sexes. Males had a statistically higher level of homocysteine (by 21 %), a greater deficiency of endogenous H₂S (by 12 %). The introduction of homocysteine thiolactone causes the development of cytolysis of cardiomyocytes in animals of both sexes, but the expressiveness of these changes is greater in males, as evidenced by an increase in the activity of aspartateaminotransferase in the blood (by 39.2 % in males versus 24.9 % in females) and creatinephosphokinase (by 42.5 % in males versus 31.3% in females), compared to controls. Hyperhomocysteinemia reveals more pronounced endotheliotoxicity in males: the content of sVCAM-1 in the blood increases by 50.3 %, and in females by 35.6 %. Under these conditions, a more significant increase in acetylcholine-induced vasoconstriction of aortic rings was noted in males: EC50 of homocysteine decreased in males by 40.0 % (p<0.05), and in females by 34.9 % (p<0.05), relative to control.

Hyperhomocysteinemia is based on biochemical and physiological changes in the cardiovascular system in rats: an increase in the content of homocysteine in the blood, a decrease in the level of hydrogen sulfide in the heart and blood vessels; initiation of cytolysis of cardiomyocytes and endothelial dysfunction, as well as strengthening of acetylcholine-induced constriction of aortic fragments. These changes are probably more pronounced in male rats.

Keywords: sex differences, rats, heart, endothelium, blood vessels, hyperhomocysteinemia, H₂S.

Постановка проблеми. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) – незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинної патології, хронічної хвороби нирок, неврологічних, когнітивних та інших розладів, а також збільшує ризик смерті [1, 2, 3]. Виникає за умови порушення в організмі метаболізму амінокислоти гомоцистеїну, причиною якого може бути, наприклад, наявність генетичних мутацій або дефіциту ферментів 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази, метіонінсинтази і цистатіонінβ-синтази, незбалансованого харчування з дефіцитом фолієвої кислоти та вітамінів групи В та/або з надлишком метіоніну. ГГЦ також може виникнути при захворюваннях нирок [4].



Аналіз останніх досліджень і публікацій. Одним з основних патогенних впливів ГГЦ вважають ураження судин і серця внаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції (порушенням синтезу і активності оксиду азоту), оксидативного стресу, гомоцистеїнілювання білків, активації тромбоутворення, стимуляції прозапальних процесів та проліферції гладком'язових клітин. Також доведено взаємозв'язок між рівнем гомоцистеїну і гідроген сульфїду, який, як відомо, відіграє важливу роль в регулюванні стану серця і судин [5]. Останнім часом все більше уваги приділяється вивченню впливу ГГЦ на стан серцево-судинної системи в залежності від статі, оскільки відомо, що серцево-судинні захворювання мають чіткі епідеміологічні і клінічні гендер-асоційовані особливості [6, 7]. Вирішення цього питання дозволить, з одного боку, пояснити механізми цих відмінностей, з іншого – розробити персоналізовані лікування та профілактику зазначеної патології.

Мета статті. Оцінити особливості деяких біохімічних показників стану аорти та серця щурів, а також скоротливу здатність аорти за умови ГГЦ в залежності від статі.

Матеріали та методи. Досліди проведені на 40 статевозрілих (4 місяці) білих лабораторних щурах обох статей масою 220-280 г, розділених на 4 групи (n=10). Лабораторні тварини знаходились у віварії ВНМУ ім. М.І. Пирогова на стандартизованому нутритивному балансі із довільним забезпеченням кип'яченою охолодженою водою у скляних поїлках та харчами за температури навколишнього середовища 21-25°C, відносній вологості повітря 54-59 % та циклічній зміні штучного освітлення щопівдобі. Вибірка та рандомізація і розподіл щурів по дослідним групам відбувалась за методом мінімізації відхилень по масі тіла натще. Дослідження проведено за загальними етичними принципами експериментів на тваринах згідно Першого національного конгресу України з біоетики (Київ, 2001) та «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Для моделювання ГГЦ тваринам внутрішньошлунково 1 раз на добу протягом 28 днів вводили тіолактон D, L-гомоцистеїну (Sigma, США) в дозі 100 мг/кг маси на 1% розчині крохмалю [8]. Тварини контролю отримували еквівалентну кількість 1 % розчину крохмалю. Знеживлювали тварин методом декапітації під пропофоловим наркозом («Fresenius Kabi» 60 мг/кг внутрішньочеревинно). Вміст H₂S в аорті визначали за методикою [9]. Активність аспартатамінотрансферази (АСТ) та креатинфосфокінази (КФК) визначали з використанням наборів ТОВ Філісіт-Діагностика, Спайн Лаб (Україна). Вміст адгезивної молекули судинних клітин-1 (sVCAM-1) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «sVCAM-1 ELISA KIT» (Diaclone, Франція) у відповідності до інструкції фірми-виробника.



Реєстрацію скоротливої активності ізольованих препаратів аорти проводили в режимі, що наближався до ізометричного, за допомогою тензометричної установки, створеної в ДУ «Інститут фізіології АМН України ім. О.О. Богомольця», за загальноприйнятою методикою [10]. Вміст метаболітів оксиду азоту (нітритів та нітратів) визначали за реакцією з реактивом Гріса - 0,2 % на 12 % розчині оцтової кислоти як описано в [11], після попереднього осадження білків ацетонітрилом. Нітрати попередньо відновлювали до нітритів сумішшю, яка містила цинковий порошок та розчин аміаку.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS Statistica 17.0. Достовірність різниці між показниками оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента (при нормальному розподілі) та непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Для оцінки зв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз за Пірсоном. Вірогідними вважали дані при $p < 0,05$

Виклад основного матеріалу. На першому етапі дослідження визначали рівень H_2S в міокарді та аорті щурів. Було встановлено, що тривале введення тіолактону гомоцистеїну призводить до дефіциту гідроген сульфіду і в міокарді і в аорті у щурів обох статей, причому зазначені зміни більш виразні були у самців (рис. 1, 2).

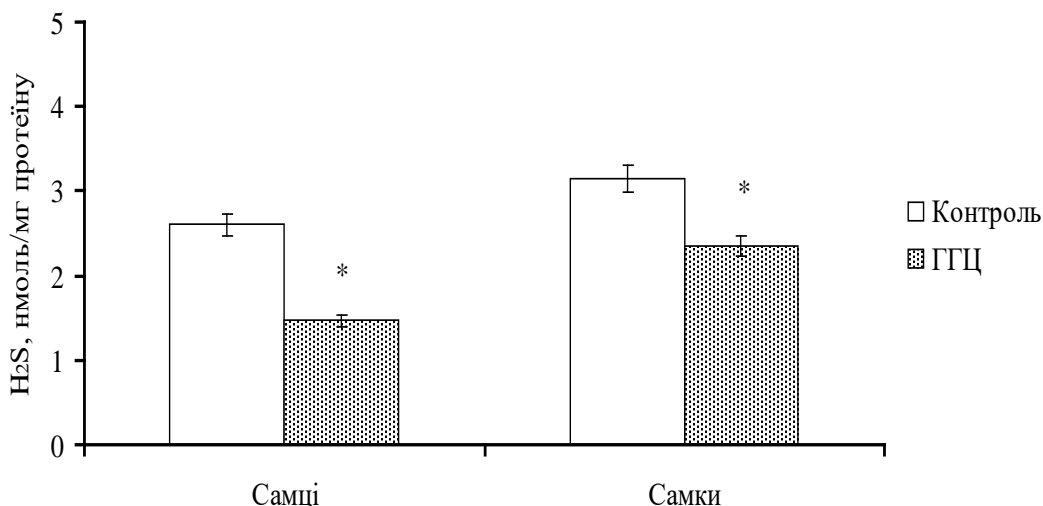


Рис 1. Вплив ГГЦ на вміст гідроген H_2S в міокарді щурів обох статей.
Примітка: * - статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідної групи контролю.



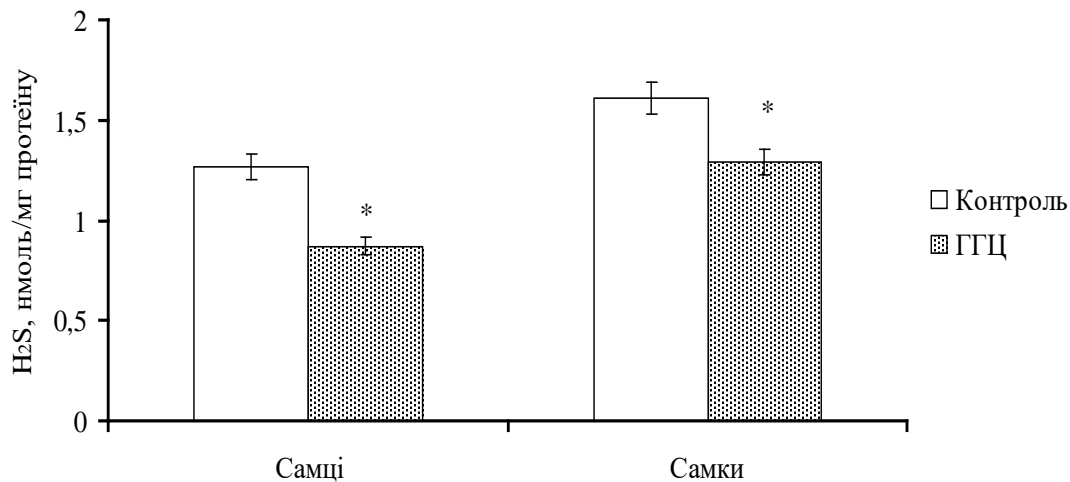


Рис 2. Вплив ГГЦ на вміст H₂S в аорті щурів обох статей. Примітка: * - статистично достовірна відмінність (p < 0,05) відносно відповідної групи контролю.

У самців зменшення вмісту H₂S в міокарді та аорті було відповідно на 43,3 % (p < 0,05) та 31,4 % (p < 0,05) у порівнянні з контролем. В той час, як зниження його вмісту у самок було на 25,1 % (p < 0,05) в міокарді та на 20,0 % (p < 0,05) в аорті порівняно з відповідними показниками контролю. При вивченні рівня гідроген сульфід у аорті в контрольній групі тварин його вміст був в межах 1,05-1,53 нмоль/мг протеїну у самців та 1,36-1,87 нмоль/мг протеїну у самок, тоді як в дослідній групі цей показник коливався у самців в межах 0,72-1,01 нмоль/мг протеїну та 0,96-1,52 нмоль/мг протеїну у самок. Також було встановлено поглиблення статевих відмінностей вмісту H₂S в зазначених структурах на тлі модельованої патології: в міокарді у самок контрольної групи вміст H₂S був більший на 20,6 % (p < 0,05), ніж у самців, а в дослідній групі на 59,5 % (p < 0,05). В аорті в контрольній групі рівень цього месенджера був на 27,0 % (p < 0,05) більше, ніж у самців, а в дослідній – на 48,2 % (p < 0,05).

Статеві особливості вмісту H₂S в міокарді та аорті є наслідком різноспрямованого впливу статевих гормонів на активність, експресію, кінетичні параметри H₂S-синтезуючих ферментів та процеси утилізації H₂S в серцево-судинній системі. Отже в міокарді та аорті самців рівень H₂S вірогідно менший, ніж у самок. Відомо, що H₂S відіграє важливу роль у функціонуванні серцево-судинної системи: регулює тонус судин, скоротливість міокарду, агрегацію тромбоцитів, виявляє антиоксидантні, цитопротекторні, протизапальні та антиапоптичні властивості [12, 13, 14]. Враховуючи вищенаведене, можна припустити, що статеві особливості вмісту H₂S в міокарді та аорті є чинником більшої резистентності до пошкоджень серцево-судинної системи у самок, порівняно з самцями.



Наступним кроком було дослідження деструктивного впливу гіпергомоцистеїнемії на клітини міокарда і судин. Так при визначенні рівня КФК та АСТ в крові, які є маркерами цитолізу кардіоміоцитів, встановлено, що ГГЦ є одним з пускових факторів розвитку зазначеного патологічного процесу у дослідних тварин. При цьому виразніші зміни спостерігали у самців: активність АСТ у них в крові була більшою на 39,2 % проти 24,9 % у самок ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідним контролем (рис. 3 (А)).

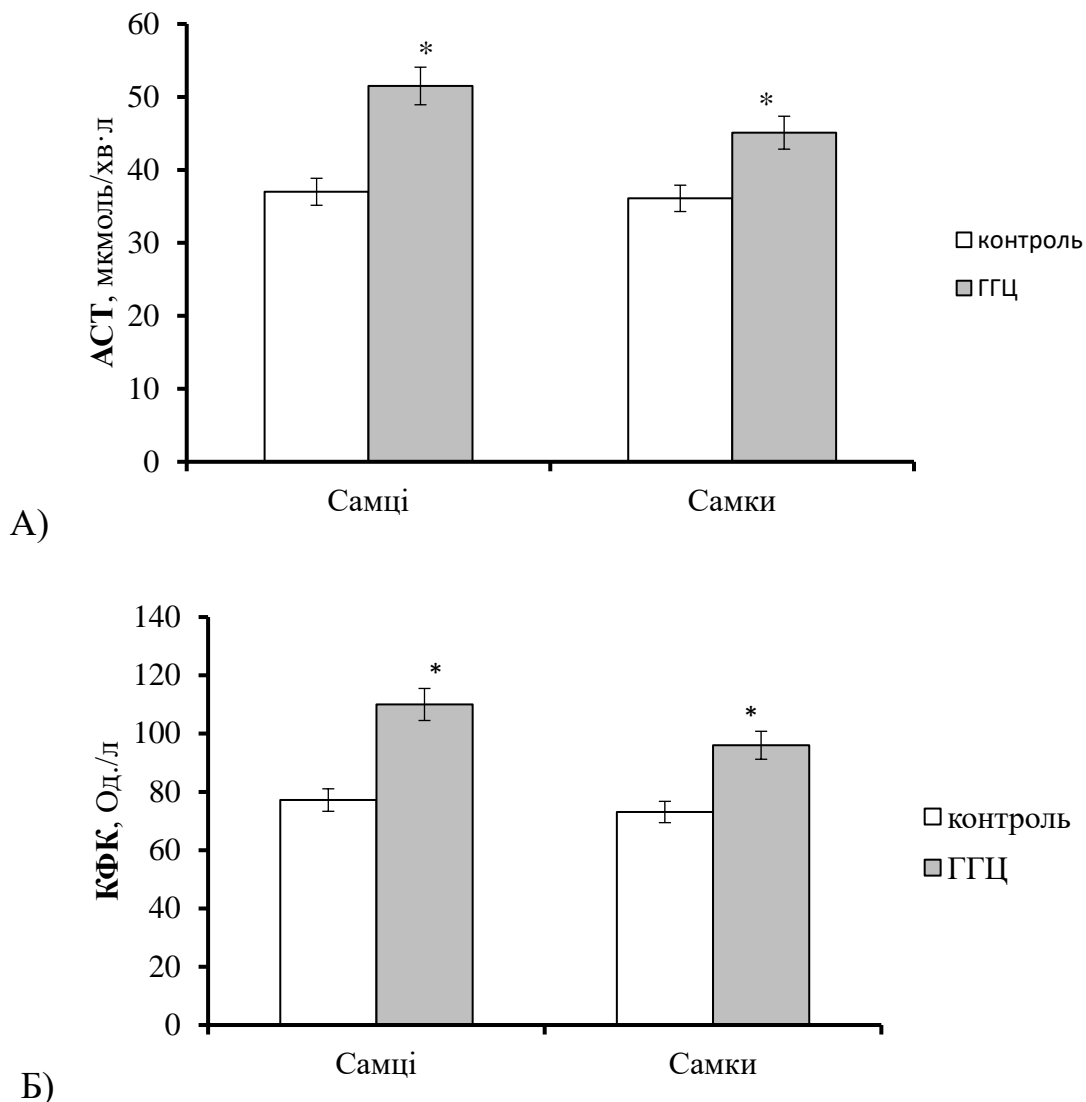


Рис. 3. Вплив ГГЦ на активність маркерних ферментів цитолізу кардіоміоцитів в сироватці крові щурів обох статей: А) АСТ, Б) КФК. Примітка. * - статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідної групи контролю.

Аналогічна ситуація була відносно КФК – у самців її активність більша на 42,5 % проти 31,3 % у самок ($p < 0,05$) (див. рис. 3 (Б)). При цьому між активністю АСТ і КФК та вмістом гомоцистеїну в крові виникав прямий



зв'язок (у самців $r=0,66-0,69$; у самок $r=0,59-0,64$; $p<0,05$), тоді як з вмістом H_2S в міокарді – обернений (у самців $r=-0,79$; $-0,76$, $p<0,05$; у самок $r=-0,65$; $-0,66$, $p<0,05$). Що стосується тварин контрольних груп, то між самцями і самками не було зафіксовано статистично достовірних відмінностей активності АСТ та КФК. З'являються вони на фоні ГГЦ – у самок їх активність на 12,4-12,7 % менша ($p<0,05$), ніж у самців.

При вивченні впливу ГГЦ на судини встановлено, що вона викликає розвиток ендотеліальної дисфункції у піддослідних тварин, ступінь якої визначали за вмістом адгезивної молекули судинних клітин-1 в крові та вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив ГГЦ на вміст sVCAM-1 та рівень стабільних метаболітів NO в сироватці крові щурів обох статей ($M\pm m$, $n=10$)

№ з/п	Групи тварин	Стать	sVCAM-1, нг/мл	$NO_2^-+NO_3^-$, ммоль/л
1	Контроль	Самці	$520\pm 17,6$	$2,25\pm 0,14$
2		Самки	$450\pm 18,5\#$	$2,63\pm 0,16\#$
3	ГГЦ	Самці	$782\pm 13,7^*$	$1,35\pm 0,11^*$
4		Самки	$610\pm 20,1^*\#$	$1,84\pm 0,13^*\#$

Примітки: 1. * - статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно відповідної групи контролю; 2. # - статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) між самцями та самками в межах групи.

Так, на фоні експериментальної ГГЦ відбувалося збільшення в крові вмісту sVCAM-1 у самців на 50,3 % ($p<0,05$), у самок – на 35,6 % ($p<0,05$), з одночасним падінням вмісту нітратів та нітритів: на у самців на 40,0 % ($p<0,05$), у самок – на 69,9 % ($p<0,05$). Також встановлено, що існує прямий зв'язок між рівнем вмістом гомоцистеїну в крові та sVCAM-1 і вмістом метаболітів оксиду азоту (у самців $r=0,70$ та $r=0,87$; у самок $r=0,66$ та $r=0,78$; $p<0,05$), і обернений зв'язок між вмістом H_2S в аорті та sVCAM-1 і $NO_2^-+NO_3^-$ в крові (у самців $r=-0,78$, $r=0,92$, $p<0,05$; у самок $r=-0,69$, $r=0,81$, $p<0,05$). При цьому базальний рівень sVCAM-1 в крові у самців був вищим, а вміст стабільних метаболітів оксиду азоту – меншим, ніж у самок: в контрольній групі вміст sVCAM-1 та $NO_2^-+NO_3^-$ на 13,5, 16,9 % ($p<0,05$), ніж у самок, а на фоні ГГЦ - на 22,0, 36,3 %, відповідно, порівняно з тваринами протилежної статі ($p<0,05$).

Причиною отриманих статевих відмінностей може бути різноспрямований вплив гонадальних гормонів на тонус судинної стінки – естрогени є вазодилататорами, тоді як тестостерон викликає вазоконстрикцію [15, 16]. Не



виключено, що певну роль в цьому належить різній насиченості організму самців та самок H_2S , який є знаним вазодилататором [17].

На наступному етапі дослідження оцінювали дію гомоцистеїну на тонус і скоротливу здатність аорти. Встановлено, що тривала ГГЦ викликає збільшення вазоконстрикторного впливу гомоцистеїну на тонус аорти у щурів. Показано, що в контрольній групі самців гомоцистеїн в концентраціях 1 мкМ, 10 мкМ, 100 мкМ, 1 мМ та 10 мМ викликав дозозалежну констрикцію кільцевих фрагментів аорти відповідно на $2,19 \pm 0,50$ %; $3,67 \pm 0,19$ %; $26,1 \pm 2,78$ %; $42,2 \pm 1,77$ % та $59,6 \pm 0,50$ % (рис. 4). В групі самців з тіолактоною ГГЦ вище вказані концентрації гомоцистеїну викликали достовірно більшу констрикцію кільцевих фрагментів аорти, яка відповідно становила $4,38 \pm 0,94$ %; $8,54 \pm 1,26$ % ($p < 0,05$); $35,3 \pm 1,88$ % ($p < 0,05$); $52,1 \pm 1,13$ % ($p < 0,05$) та $68,7 \pm 0,48$ % ($p < 0,05$), крива «доза-ефект» зміщувалась ліворуч.

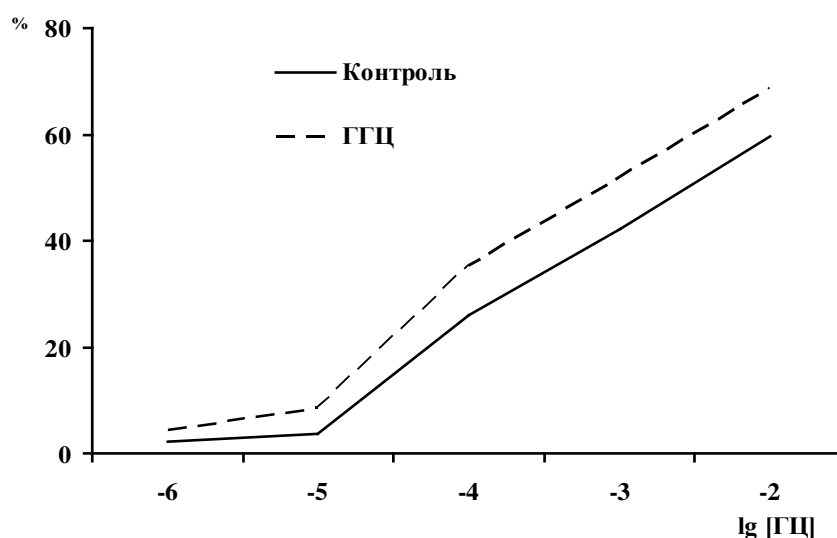


Рис. 4. Вплив ГГЦ на дозозалежність зменшення ацетилхолін-індукованого розслаблення кільцевих фрагментів аорти самців щурів під впливом ГЦ. По осі абсцис – десятичний логарифм концентрації ГЦ (М) у суперфузійному розчині, по осі ординат – нормована інтенсивність зменшення ацетилхолін-індукованого розслаблення кільцевих фрагментів аорти під впливом зростаючих концентрацій ГЦ. За 100 % прийнято повне інгібування ацетилхолін-індукованого розслаблення фрагментів аорти під впливом ГЦ.

У самок також спостерігали збільшення констрикторної дії гомоцистеїну на тонус кільцевих фрагментів аорти, проте ступінь виразності цих змін вірогідно менша, ніж у самців (рис. 5). Встановлено, що у самок контрольної групи гомоцистеїн у наростаючих концентраціях 1 мкМ, 10 мкМ,



100 мкМ, 1 мМ та 10 мМ викликав дозозалежну констрикцію кільцевих фрагментів аорти відповідно на $1,24 \pm 0,34$ %; $3,32 \pm 0,69$ %; $19,0 \pm 0,74$ %; $35,0 \pm 0,40$ % та $48,0 \pm 0,89$ %. В той же час, у самок з ГГЦ гомоцистеїн в тих же концентраціях викликав більш виразну констрикцію кільцевих фрагментів аорти відповідно на $1,80 \pm 0,15$ %; $3,72 \pm 0,33$ % ($p < 0,05$); $25,2 \pm 0,31$ % ($p < 0,05$); $41,2 \pm 0,80$ % ($p < 0,05$) та $54,4 \pm 0,61$ % ($p < 0,05$), крива «доза-ефект» зміщувалась ліворуч.

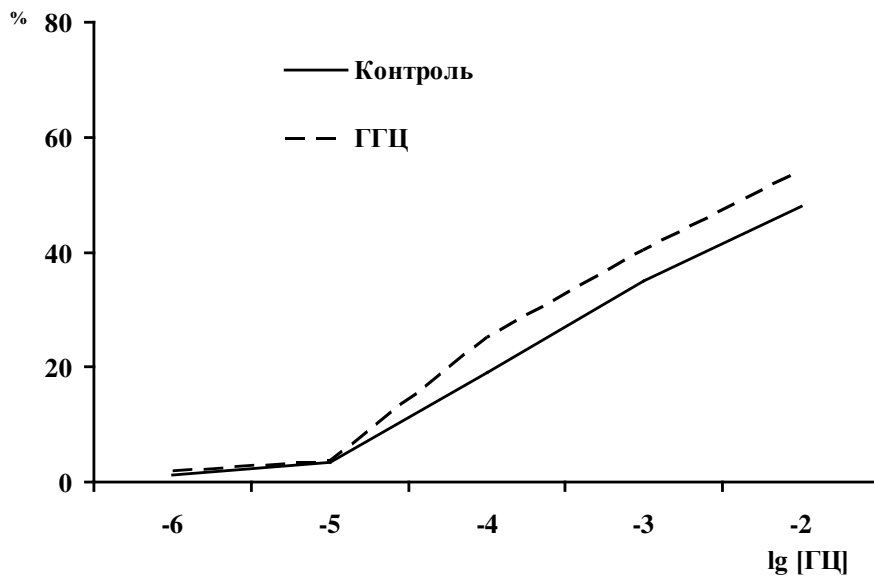


Рис. 5. Вплив ГГЦ на дозозалежність зменшення ацетилхолін-індукованого розслаблення кільцевих фрагментів аорти самок щурів під впливом ГЦ. По осі абсцисс – десятковий логарифм концентрації ГЦ (М) у суперфузійному розчині, по осі ординат – нормована інтенсивність зменшення ацетилхолін-індукованого розслаблення кільцевих фрагментів аорти під впливом зростаючих концентрацій ГЦ. За 100 % прийнято повне інгібування ацетилхолін-індукованого розслаблення фрагментів аорти під впливом ГЦ.

Порівняння середньоелективних концентрацій гомоцистеїну в аорті надає додаткові докази існування статевих відмінностей в токсичній дії ГГЦ на стінку аорти. Так, в контрольній групі тварин EC_{50} гомоцистеїну в аорті самців становить $132 \pm 7,12$ мкМ, тоді як у самок вона достовірно більша на 28,8 % ($p < 0,05$) і становить $170 \pm 7,88$ мкМ. За умов ГГЦ реєструється зменшення EC_{50} гомоцистеїну в аорті самців на 40,0 % ($84,3 \pm 6,25$ мкМ, $p < 0,05$), а у самок на 34,9 % ($126 \pm 6,78$ мкМ, $p < 0,05$). За цих умов EC_{50} гомоцистеїну в аорті самок на 49,5 % більша ($p < 0,05$), ніж у самців.

Відомо, що констрикторна дія гомоцистеїну на аорту опосередковується через зменшення ендотелій-залежної ацетилхолін-індукованої вазодилатації.



Більш виразна вазоконстрикторна дія гомоцистеїну у самців вочевидь обумовлена здатністю тестостерону інгібувати активність ендотеліальної NO-синтази, адже саме через цей фермент опосередковується вазодилатуюча дія ацетилхоліну В той же час у самок естрадіол проявляє активуючий вплив на ендотеліальну NO-синтазу, тому констрикторна дія гомоцистеїну у особин цієї статі є меншою, ніж у самців [18].

Висновки: Проведені дослідження показали, що гіпергомоцистеїнемія призводить до біохімічних і фізіологічних змін в серцево-судинній системі у щурів: зростання вмісту гомоцистеїну в крові викликає зменшення рівня гідроген сульфід у серці і судинах; зростання рівня гомоцистеїну може ініціювати розвиток цитолізу кардіоміоцитів і ендотеліальної дисфункції та посилювати його констрикторну дію на фрагменти аорти. При цьому зазначені зміни мають вірогідно більш виразний характер у щурів-самців. Проведені дослідження поглиблюють існуючі уявлення та розкривають нові аспекти механізмів формування гендер-специфічної патології серця та судин, що може стати підґрунтям для подальшої розробки ефективної корекції судинної патології.

Література:

1. Piao X. Association between Homocysteine and Cerebral Small Vessel Disease: A Meta-Analysis / X. Piao, G. Wu, P. Yang, J. Shen, A. De, J. Wu [et al.] // Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association. – 2018. – Vol. 27 (9). – P. 2423-2430. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.035>
2. Price B.R. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia / B.R. Price, D.M. Wilcock, E.M. Weekman // Frontiers in aging neuroscience. – 2018. – Vol. 10. – P. 350. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00350>
3. Cianciolo G. Folic Acid and Homocysteine in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Progression: Which Comes First? / G. Cianciolo, A. De Pascalis, L. Di Lullo, C. Ronco, C. Zannini, G. La Manna // Cardiorenal medicine. – 2017. – Vol. 7 (4). – P. 255-266. <https://doi.org/10.1159/000471813>
4. Zaric B.L. Homocysteine and Hyperhomocysteinemia / B.L. Zaric, M. Obradovic, V. Bajic, M.A. Haidara, M. Jovanovic, E.R. Isenovic // Current medicinal chemistry. – 2019 – Vol. 26 (16). – P. 2948-2961. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180313105949>
5. Fu Y. Hyperhomocysteinemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets / Y. Fu, X. Wang, W. Kong // British journal of pharmacology. – 2018. – Vol. 175 (8). – P. 1173-1189. <https://doi.org/10.1111/bph.13988>
6. Рингач Н.О. Зміни у структурі смертності в Україні: реальні та прогнозовані / Н.О. Рингач, Л.Й. Власик // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2022. – № 2 (92). – С. 25-31
7. Beale A.L. Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction // A.L. Beale, P. Meyer, T.H. Marwick, C.S.P. Lam, D.M. Kaye // Circulation. – 2018. – Vol. 138 (2). – P. 198-205. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034271>



8. Stangl G.I. Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats / G.I. Stangl, K. Weisse, C. Dinger, F. Hirche, C. Brandsch, K. Eder // *Experimental Biology and Medicine*. – 2007. – Vol. 232 (1). – P. 81-87.

9. Wiliński B. Carvedilol induces endogenous hydrogen sulfide tissue concentration changes in various mouse organs / B. Wiliński, J. Wiliński, E. Somogyi, J. Piotrowska, M. Góralaska, B. Macura // *Folia Biologica (Krakow)*. – 2011. – Vol. 59 (3-4). – P. 151-155. https://doi.org/10.3409/fb59_3-4.151-155

10. Ткаченко М.М. Вікові особливості змін скорочувальних судинних реакцій і вміст вільних радикалів кисню та метаболітів оксиду азоту у мишей лінії BALB/c за умов перебування у зоні відчуження / М.М. Ткаченко, В.Ф. Сагач, О.В. Базілюк // *Фізіологічний журнал*. – 2005. – Т. 51, № 3. – С. 32-41.

11. Akopova O. The effect of NO donor on calcium uptake and reactive nitrogen species production in mitochondria / O. Akopova, A. Kotsiuruba, Y. Korkach, L. Kolchinskaya, V. Nosar, B. Gavenauskas [et al.] // *Cell Physiol Biochem*. – 2016. – Vol. 39 (1). – P. 193-204. doi: 10.1159/000445616. Epub 2016 Jun 24

12. Cirino G. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs / G. Cirino, C. Szabo, A. Papapetropoulos // *Physiological reviews*. – 2023. – Vol. 103 (1). – P. 31-276. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2021>

13. Li Z. Mitochondrial H₂S regulates BCAA catabolism in heart failure / Z. Li, H. Xia, T.E. Sharp, K.B. LaPenna, J.W. Elrod, K.M. Casin [et al.] // *Circulation research*. – 2022. – Vol. 131 (3). – P. 222-235. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319817>

14. Lv B. Hydrogen sulfide and vascular regulation - An update. / B. Lv, S. Chen, C. Tang, H. Jin, J. Du, Y. Huang // *Journal of advanced research*. – 2020. – Vol. 27. – P. 85-97. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.05.007>

15. Walker C.J. Matters of the heart: Cellular sex differences / C.J. Walker, M.E. Schroeder, B.A. Aguado, K.S. Anseth, L. A. Leinwand // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2021. – Vol. 160. – P. 42-55. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.04.010>

16. Casin K.M. An emerging perspective on sex differences: Intersecting S-nitrosothiol and aldehyde signaling in the heart / K.M. Casin, M.J. Kohr // *Redox biology*. – 2020. – Vol. 31. – P. 101441. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101441>

17. Dri E. Inflammatory Mediators of Endothelial Dysfunction / E. Dri, E. Lampas, G. Lazaros, E. Lazarou, P. Theofilis, C. Tsioufis [et al.] // *Life (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 13(6). – P. 1420. <https://doi.org/10.3390/life13061420>

18. Wang L. Role of hyperhomocysteine, thyroid dysfunction and their interaction in ischemic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation / L. Wang, Y. Zhang // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10 (1) – P. 12419. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69449-2>

References:

1. Piao, X., Wu, G., Yang, P., Shen, J., De, A., Wu, J., & Qu, Q. (2018). Association between Homocysteine and Cerebral Small Vessel Disease: A Meta-Analysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 27(9), 2423-2430. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.035>

2. Price, B.R., Wilcock, D.M., & Weekman, E.M. (2018). Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 350. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00350>

3. Cianciolo, G., De Pascalis, A., Di Lullo, L., Ronco, C., Zannini, C., & La Manna, G. (2017). Folic Acid and Homocysteine in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Progression: Which Comes First? *Cardiorenal medicine*, 7(4), 255-266. <https://doi.org/10.1159/000471813>



4. Zaric, B. L., Obradovic, M., Bajic, V., Haidara, M. A., Jovanovic, M., & Isenovic, E. R. (2019). Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Current medicinal chemistry*, 26(16), 2948-2961. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180313105949>
5. Fu, Y., Wang, X., & Kong, W. (2018). Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *British journal of pharmacology*, 175(8), 1173-1189. <https://doi.org/10.1111/bph.13988>
6. Rynhach, N.O., & Vlasyk, L.I. (2022). Zminy u strukturі smertnosti v Ukraini: realni ta prohnozovani. [Changes in the structure of mortality in Ukraine: real and prognostic]. *Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Herald of social hygiene and health care organization of Ukraine*, 2(92), 25-31[in Ukrainian]
7. Beale, A. L., Meyer, P., Marwick, T. H., Lam, C. S. P., & Kaye, D. M. (2018). Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, 138(2), 198-205. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034271>
8. Stangl, G.I., Weisse, K., Dinger, C., Hirche, F., Brandsch, C., & Eder, K. (2007). Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 232(1), 81-87.
9. Wiliński, B., Wiliński, J., Somogyi, E., Piotrowska, J., Góralaska, M., & Macura, B. (2011). Carvedilol induces endogenous hydrogen sulfide tissue concentration changes in various mouse organs. *Folia biologica*, 59(3-4), 151-155. https://doi.org/10.3409/fb59_3-4.151-155
10. Tkachenko, M.M., Sahach, V.F., Baziliuk, O.V. (2005). Vikovi osoblyvosti zmin skorochuvalnykh sudynnykh reaktsii i vmist vilnykh radykaliv kysniu ta metabolitiv oksydu azotu u myshei linii BALB/c za umov perebuvannia u zoni vidchuzhennia [Age-related features of changes in contractile vascular reactions and the content of oxygen free radicals and nitric oxide metabolites in BALB/c mice under the conditions of being in the exclusion zone]. *Fiziologichnyi zhurnal – Physiological journal*, 51(3), 32-41 [in Ukrainian].
11. Akopova, O., Kotsiuruba, A., Korkach, Y., Kolchinskaya, L., Nosar, V., Gavenauskas, B., Serebrovska, Z., Mankovska, I., & Sagach, V. (2016). The effect of NO donor on calcium uptake and reactive nitrogen species production in mitochondria. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 39(1), 193-204. <https://doi.org/10.1159/000445616>
12. Cirino, G., Szabo, C., & Papapetropoulos, A. (2023). Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiological reviews*, 103(1), 31-276. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2021>
13. Li, Z., Xia, H., Sharp, T. E., 3rd, LaPenna, K. B., Elrod, J. W., Casin, K. M., Liu, K., Calvert, J. W., Chau, V. Q., Salloum, F. N., Xu, S., Xian, M., Nagahara, N., Goodchild, T. T., & Lefer, D. J. (2022). Mitochondrial H₂S regulates BCAA catabolism in heart failure. *Circulation research*, 131(3), 222-235. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319817> doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319817.
14. Lv, B., Chen, S., Tang, C., Jin, H., Du, J., & Huang, Y. (2020). Hydrogen sulfide and vascular regulation - An update. *Journal of advanced research*, 27, 85-97. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.05.007>
15. Walker, C.J., Schroeder, M.E., Aguado, B.A., Anseth, K.S., & Leinwand, L.A. (2021). Matters of the heart: Cellular sex differences. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 160, P. 42-55. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.04.010>



Журнал «Перспективи та інновації науки»
(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)
№ 1(35) 2024

16. Casin, K.M., & Kohr, M.J. (2020). An emerging perspective on sex differences: Intersecting S-nitrosothiol and aldehyde signaling in the heart. *Redox biology*, *31*, 101441. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101441>

17. Dri, E., Lampas, E., Lazaros, G., Lazarou, E., Theofilis, P., Tsioufis, C., & Tousoulis, D. (2023). Inflammatory Mediators of Endothelial Dysfunction. *Life (Basel, Switzerland)*, *13*(6), 1420. <https://doi.org/10.3390/life13061420>

18. Wang, L., & Zhang, Y. (2020). Role of hyperhomocysteine, thyroid dysfunction and their interaction in ischemic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *Scientific reports*, *10*(1), 12419. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69449-2>

