

УДК 612.015:611-018.54:547.416

*О. И. Сукманский^{1,2}, д. мед. н.,
В. Н. Гороховский², к. мед. н.,
И. Н. Шухтина³, к. мед. н., И. О. Сукманский⁴*

¹Одесский государственный аграрный университет²Государственное учреждение «Институт стоматологии Национальной академии медицинских наук Украины»³Одесский национальный медицинский университет⁴Клинический санаторий «Зелёный мыс»

ГАЗОТРАНСМИТТЕР СЕРОВОДОРОДА И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

*О. І. Сукманський^{1,2}, В. Н. Горохівський², І. М. Шухтіна³,
І. О. Сукманський⁴*

¹Одеський державний аграрний університет²ДУ Державна установа «Інститут стоматології Національної академії медичних наук України»³Одеський національний медичний університет⁴Клінічний санаторій «Зелений мис»

ГАЗОТРАНСМИТТЕР СІРКОВОДЕНЬ І ТРАВНА СИСТЕМА

*О. І. Sukmansky¹, V. N. Gorokhivsky², I. N. Shukhtina³,
I. O. Sukmansky⁴*

¹Odessa State Agrarian University²State Establishment “The Institute of Stomatology of the National academy of medical science of Ukraine”³Odessa National Medical University⁴Clinical Sanatorium “Green cape”

GASOTRANSMITTER HYDROGEN SULFIDE AND DIGESTIVE SYSTEM

В последние десятилетия бурно развивается учение о газотрансмиттерах (газовых медиаторах), являющихся сигнальными молекулами газов. К ним относят оксид азота (NO), окись (монооксид) углерода (угарный газ, CO) и сероводород (H₂S) [3]. Позже описаны новые газотрансмиттеры – двуокись серы (SO₂) [26] и полисульфиды (H₂S_n) [15]. В отличие от известных ранее медиаторов (норадреналин, ацетилхолин и др.), обеспечивающих передачу информации от нейрона до другого нейрона или клетки-эффектора, они являются малыми молекулами газов, легко проникают через биологические мембраны и не действуют через специальные рецепторы, синтезируются в организме эндогенно энзиматически, имеют короткий период полужизни, измеряемый секундами, выполняют специфические функции в физиологических концентрациях и обладают высокой системной токсичностью в супрафизиологических [3, 14].

Открытие сероводорода как нового газотрансмиттера относится к 1996 г., когда было показано его образование в мозговой ткани при помощи фермента цистатионин-β-синтазы и предположена возможная роль нейромодулятора [4].

Основным субстратом для продукции H₂S в организме человека и животных служит L-цистеин, а также цистин. Эндогенный синтез сероводорода про-

исходит под влиянием ферментов – цистатионина β-синтазы (CBS), цистатионина γ-лиазы (CSE) и 3-меркаптопируват сульфуртрансферазы (MST) вместе с цистеинаминотрансферазой (CAT) [15]. Позже было показано, что субстратом для синтеза H₂S может служить и D-цистеин. При этом синтез сероводорода происходит под действием D-аминоацидоксидазы (DAO) вместе MST [Kimura16]. Так как L-цистеин может синтезироваться в организме из метионина, последний также следует считать прекурсором H₂S [1]. Кроме того H₂S экзогенного происхождения синтезируется микроорганизмами кишечника. Катаболизм H₂S происходит путем окисления митохондриальными ферментами до тиосульфата и сульфата в печени, почках и лёгких [13, 15].

По молекулярной структуре H₂S подобен H₂O, однако он, в отличие от воды не проходит через водные каналы (аквапорины) [2], но, благодаря растворимости в липидах, легко преодолевает липидный барьер клеточных мембран [16]. Ферменты, продуцирующие H₂S, присутствуют во многих органах и тканях. Поэтому его биологическое действие является многообразным. По мнению первооткрывателя этого газотрансмиттера Н. Kimura [15,16], главными физиологическими эффектами H₂S являются нейромодуляция, регуляция сосудистого тонуса, цитопротекция против оксидативного стресса, противовоспалительное действие, сензация кислорода, ангиогенез и генерация митохондриальной энергии. Однако эти эффекты не исчерпывают многообразия биологического действия H₂S. Как и другие газовые медиаторы, сероводород участвует в регуляции деятельности пищеварительной системы и в патогенезе развивающихся в ней патологических процессов. Он контролирует моторику и тонус сосудов желудочно-кишечного тракта, обеспечивает целостность слизистой желудка, участвует в медиации боли, иммунных и воспалительных процессах [14].

Ряд исследований посвящён роли сероводорода в полости рта.

Установлено, что H₂S и другие летучие соединения серы, производимые микрофлорой полости рта, играют ведущую роль в появлении дурного запаха изо рта, а защитная система лактопероксидазы полости рта тормозит рост микроорганизмов и образование ими летучих соединений серы [23]. Вместе с тем, летучие соединения серы (VSC), такие как H₂S, меркаптан и тиоэфир стимулируют образование провоспалительных цитокинов и способствуют развитию воспаления при эндодонтическом лечении зубов [17]. Пародонтопатогенные бактерии способствуют продукции H₂S и других летучих соединений серы. Исследования *in vitro* показали, что обработка культур *Fusobacterium nucleatum* и *Porphyromonas endodontalis* стрессовыми гормонами адреналином, норадреналином и кортизолом тормозила их рост, но повышала продукцию ими сероводорода. Вместе с тем стрессовые гормоны не влияли на рост двух других микроорганизмов (*Prevotella intermedia* и *Porphyromonas gingivalis*), но повышали продукцию H₂S первым из них. Полученные результаты интересны в плане роли стрессовых факторов в этиологии пародонтита [7].

Установлено, что пародонтальный патоген *Porphyromonas gingivalis* продуцирует H_2S . При этом уровень H_2S в полости рта позитивно коррелирует с развитием пародонтита. Для выяснения механизма этой связи фибробласты десны и клетки пародонтальной связки (альвеолярной надкостницы) обрабатывали различными концентрациями донора H_2S гидросульфида натрия ($NaHS$) в присутствии или отсутствии *P. gingivalis*. При этом H_2S не только повышал дозо- и времязависимо экспрессию мРНК и белков провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в названных клетках, но также усиливал вызываемую липополисахаридом *P. gingivalis* экспрессию тех же цитокинов [8]. С целью экспериментальной терапии пародонтита у крыс животным вводили донор H_2S $NaHS$ в трех разных дозах (14, 28 и 70 мкмоль/кг), но не получили положительного эффекта (потеря альвеолярной кости не отличалась от таковой у нелеченных животных) [27]. Таким образом, в ряде исследований обнаружено образование H_2S микрофлорой полости рта, его провоспалительное действие и участие в возникновении дурного запаха изо рта.

Менее изучена роль эндогенного H_2S , образующегося в тканях пародонта. В исследовании, проведенном на стволовых клетках пародонтальной связки человека, показано, что они экспрессируют ферменты синтеза сероводорода CBS и CSE и продуцируют H_2S . Блокада генерации эндогенного H_2S ингибитором CBS гидроксиламином достоверно снизила пролиферацию этих клеток, а также уменьшила их остеогенную и адипогенную дифференцировку. Вместе с тем ингибитор CSE DL-пропаргилглицин не влиял на функцию пародонтальных клеток [25]. В целом результаты цитируемой работы говорят о положительном влиянии эндогенного H_2S на функцию клеток пародонта. Объясняя отрицательное влияние на ткани пародонта экзогенного (бактериального) H_2S , авторы полагают, что он может ингибировать продукцию эндогенного газотрансмиттера и т.о. нарушать их функцию. В другой работе, выполненной на клетках пародонтальной связки человека, стимулированных силой натяжения, установлено, что H_2S повышает экспрессию в них остеопротектина и RANKL (рецептор активатор NF- κ B лиганда). По мнению авторов, это свидетельствует о роли H_2S в ремоделировании пародонта, особенно при перемещении зубов [18].

С целью изучения роли H_2S в возникновении боли в челюстно-лицевой области, у крыс вызывали двухфазную боль подкожным введением формалина в верхнюю губу. Предварительное введение донора H_2S Na_2S , ингибитора CSE пропаргилглицина или блокатора Ca^{2+} каналов Т-типа смягчало вторую фазу болевого раздражения как при местном, так и при системном введении, а селективный блокатор K^+ АТФ каналов глибенкламид подавлял вызываемое Na_2S смягчение болей. Результаты исследования свидетельствуют, что эндогенный H_2S действует промоцицептивно через Ca^{2+} каналы Т-типа, а экзогенный – антиноцицептивно через K^+ АТФ каналы [10].

Подтверждением важной роли H_2S в желудочно-кишечном тракте является обильная экспрессия цистатионин- γ -лиазы (CSE) в гладкомышечных клетках

кишечника и в ядрах нейронов нервного сплетения мышечной оболочки. Другой фермент синтеза H_2S цистатионин- β -синтаза (CBS) первично локализован в нейронах мышечного нервного сплетения и слабо экспрессирован в эпителиальных клетках кишечника [19]. В эксперименте на изолированных препаратах желудка и тощей кишки крыс установлено, что донор H_2S $NaHS$ в концентрациях 10-200 мкМ снижает амплитуду, тонус и частоту спонтанных мышечных сокращений препаратов [24]. В эксперименте на крысах, у которых гипермоторику кишечника вызывали при помощи водно-избегательного стресса, показано, что это расстройство может быть связано со снижением продукции эндогенного H_2S . Об этом свидетельствовало то, что повторный водный стресс снижал эндогенную продукцию сероводорода и экспрессию H_2S -продуцирующих ферментов в слизистой и подслизистой толстой кишки, а ингибиторы этих ферментов повышали сократительную активность полос толстой кишки у контрольных (ложнострессированных) животных [Ibid.].

Считают, что эндогенный H_2S способствует поддержанию целостности желудочно-кишечного тракта и тормозит ульцерогенез [14, 20]. В опытах на крысах вызывали язвенные поражения желудка при помощи водно-иммерсионного или обездвижущего стресса. Животные предварительно получали донор H_2S $NaHS$ и/или его прекурсор L-цистеин вместе с параллельным лечением (или без него) неселективным или селективными ингибиторами циклооксигеназы (COX). Эти исследования показали, что $NaHS$ и L-цистеин дозозависимо уменьшают тяжесть язвенных поражений желудка и достоверно повышают желудочный кровоток. $NaHS$ повышал экспрессию мРНК COX-1 и COX-2, а также мРНК CGRP (кальцитонин ген-связанного пептида). Ингибиторы циклооксигеназы и ингибитор CSE пропаргилглицин, а также капсаициновая денервация снижали гастропротективный эффект донора и прекурсора H_2S [20]. На основании полученных данных авторы заключают, что H_2S оказывает гастропротективное действие против стрессиндуцированного ульцерогенеза и что это действие обусловлено повышением желудочной микроциркуляции, медируемым экзогенными простагландинами и сенсорными афферентными нервами, освобождающимися CGRP и путём активации ванилоидных (VR-1) рецепторов [2]. Гастропротективное действие H_2S может быть связано также с торможением им желудочной секреции, которое было обнаружено в опытах на крысах [21].

Наряду с гастропротективным, H_2S оказывает также энтеропротективное действие. Известно, что и тонкая кишка может быть местом ульцерации и кровотечения, вызванных нестероидными противовоспалительными средствами (НСПВС). В опытах на крысах оральный прием НСПВС напроксена вызывал изъязвление кишечника и кровотечения. Подавление синтеза эндогенного H_2S β -циано-L-аланином усиливало повреждения кишечника, вызванные напроксеном, а донор H_2S диаллилдисульфид дозозависимо уменьшал их тяжесть [6]. В последующих экспериментах на крысах им вводили орально в течение 5

дней НСПВС напроксен или гастроинтестинально-щадящий дериват напроксена АТВ-346, являющийся донором H₂S. Напроксен вызывал достоверное повреждение кишечника и воспаление, а АТВ-346 не вызывал. Напроксен, но не АТВ-346, вызывал достоверное повышение цитотоксичности желчи, которое усиливалось дополнительным введением ингибиторов протонной помпы. Кишечная микрофлора крыс, получавших напроксен, отличалась от флоры животных, получавших АТВ-346 или растворитель (контроль). Повышение цитотоксичности желчи и изменения микрофлоры могут способствовать изъязвлению кишечника и кровотечению [5]. Следует также сказать, что донор H₂S АТВ-346 более эффективно, чем напроксен снижает предраковые поражения кишечника (очаги аберрантных крипт), что показано в эксперименте на мышах, получавших канцероген азоксиметан [11].

Известно, что желчные кислоты, кроме их роли во всасывании холестерина и липидов, являются сигнальными молекулами, которые активируют ядерно- и G-протеин связанные рецепторы (BAR – активируемые желчными кислотами рецепторы). Эти рецепторы хорошо экспрессированы не только в энтерепатической зоне, но и в других органах и принимают участие в регуляции метаболизма липидов, глюкозы, а также иммунитета. Дефицит этих рецепторов изменяет экспрессию и активность цистатионин-γ-лиазы (CSE) и, таким образом, нарушает продукцию H₂S и NO – газовых медиаторов, играющих важную роль в гомеостазе кишечника. Фосфолипиды защищают слизистую кишечника от повреждения НСПВС, а их агонизм с BAR следует использовать при противовоспалительной терапии [9].

Известно, что микробиотический дисбиоз и нарушение барьерных свойств слизистой кишечника играют важную роль в развитии в нем воспалительных заболеваний. В опытах на мышах, дефицитных по ключевому ферменту биосинтеза H₂S в кишечнике цистатионин-γ-лиазе показано, что кишечная микрофлора у здоровых грызунов формирует сплошную линейную пленку на поверхности слизистой, а у животных с колитом, индуцированным гаптенем, эта пленка фрагментирована и снижена продукция гранул слизи, играющей защитную роль. Введение животным с экспериментальным колитом донора H₂S диаллилдисульфида снижало у них воспалительные явления, восстанавливало пленку микрофлоры и повышало продукцию гранул слизи [22]. Авторы цитируемой работы изучали также *ex vivo* влияние H₂S на микрофлору человека и бактерий планктона и показали, что донор H₂S не только стимулирует рост и формирование пленки микрофлорой человека, но и тормозит рост бактерий планктона [Ibid]. В эксперименте на крысах и мышах, у которых вызывали колит гаптенем динитробензенсульфоновой кислотой, показано, что положительный эффект донора H₂S диаллилдисульфида при колите сопровождался повышением экспрессии фактора индуцирующего гипоксию (HIF-1α), а ингибитор этого фактора PX-478 снимал этот положительный эффект [12].

Заключение. Представленные в обзоре данные литературы свидетельствуют о роли H₂S в регуляции

функций пищеварительной системы, а также в этиологии и патогенезе возникающих в ней болезней. На основании этих данных следует сделать заключение о перспективности использования H₂S, его прекурсоров, доноров и ингибиторов синтеза для лечения и профилактики стоматологических и гастроэнтерологических заболеваний.

Список литературы

1. **Мясоедова О. А.** Роль сероводорода в реализации физиологических функций организма (обзор литературы) / О. А. Мясоедова, В. И. Коржов // Журнал НАМН Украины. – 2011. – т. 17, № 3. – С. 191-200.
2. **Акваторины** и слюнные железы / О. И. Сукманский, А. И. Гоженко, В. И. Колиев [и др.] // Успехи современной биологии. – 2012. – т. 132, № 2. – С. 167-180.
3. **Сукманський О. І.** Газотрансмітери – новий вид біорегуляторів (огляд літератури) / О. І. Сукманський, І. О. Сукманський // Журнал НАМН України. – 2014. – т. 20, № 2. – С. 153-159.
4. **Abe K.** The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator / K. Abe, H. Kimura // J. Neurosci. – 1996. – v.16, № 3. – P. 1066-1071.
5. **Deciphering** the pathogenesis of NSAID enteropathy using proton pump inhibitors and a hydrogen sulfide-releasing NSAID / R. W. Blackler, G. De Palma, A. Manko [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2015. – v. 308, № 12. – P. G994-1003.
6. **Hydrogen** sulphide protects against NSAID-enteropathy through modulation of bile and the microbiota / R. W. Blackler, J. P. Motta, A. Manko [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2015. – v. 172, № 4. – P. 992-1004.
7. **Effects** of stress hormones on the production of volatile sulfur compounds by periodontopathogenic bacteria / C. M. Calil, G. M. Oliveira, K. Cogo [et al.] // Braz. Oral Res. – 2014. – Jun.11 [Epub. ahead of print].
8. **Chi X. P.** Hydrogen sulfide synergistically upregulates Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced expression of IL-6 and IL-8 via NF-κB signalling in periodontal fibroblasts / X. P. Chi, X. Y. Ouyang, Y. X. Wang // Arch. Oral Biol. – 2014. – v. 59, № 9. – P. 954-961.
9. **Bile** acid activated receptors are targets for regulation of integrity of gastrointestinal mucosa / E. Distrutti, L. Santucci, S. Cipriani [et al.] // J. Gastroenterol. – 2015. – v. 50, № 7. – P. 707-719.
10. **Role** of hydrogen sulfide in the formalin-induced orofacial pain in rats / A. F. Donatti, R. M Araujo., R. N.Soriano [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2014. – v. 738. – P. 49-56.
11. **Enhanced** chemopreventive effects of a hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drug (ATB-346) in experimental colorectal cancer / W. Elsheikh, R. W. Blackler, K. L. Flannigan [et al.] // Nitric Oxide. – 2014. – v. 41. – P. 131-137.
12. **Proresolution** effects of hydrogen sulfide during colitis are mediated through hypoxia-inducible factor-1α / K. L. Flannigan, T. A. Agbor, J. P. Motta [et al.] // FASEB J. – 2015. – v. 29. – № 4. – P. 1591-1602.
13. **Kabil O.** Enzymology of H₂S biogenesis, decay and signaling / O. Kabil, R. Banerjee // Antioxid. Redox Signal. – 2014. – v. 20. – № 5. – P. 770-782.
14. **Gasotransmitters** in the gastrointestinal tract. Surgery / M. S. Kasparek, D. R. Linden, M. E. Kreis [et al.] // 2008. – v.143? № 4. – P. 455-459.
15. **Kimura H.** Hydrogen sulfide and polysulfides as biological mediators / H. Kimura // Molecules. – 2014. – v. 19, № 10. – P. 16146-16157.
16. **Kimura H.** Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules / H. Kimura // Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. – 2015. – v. 91, № 4. – P. 131-159.
17. **Lechner J.** Stimulation of proinflammatory cytokines by volatile sulfur compounds in endodontically treated teeth / J. Lechner, V. von Baehr // Int. J. Gen. Med. – 2015. – v. 9. – P. 109-118.
18. **Liao C.** Effect of hydrogen sulphide on the expression of osteoprotegerin and receptor activator of NF-κB ligand in human periodontal ligament cells induced by tension-force stimulation / C. Liao, Y. Hua // Arch. Oral Biol. – 2013. – v. 58, № 12. – P. 1784-1790.
19. **Actions** of endogenous hydrogen sulfide on colonic hypermotility in a rat model of chronic stress / Y. Liu, C. B. Liang, X. J. Quan [et al.] // Sheng Li Xue Bao. – 2015. – v. 67, № 1. – P. 65-73.

20. **Endogenous** prostaglandins and afferent sensory nerves in gastroprotective effect of hydrogen sulfide against stress-induced gastric lesions / M. Magierowski, K. Jasnos, S. Kwiecien [et al.] // PLoS One. – 2015. – Mar. 16 [Epub. ahead of print].
21. **Antisecretory** effect of hydrogen sulfide on gastric acid secretion and the involvement of nitric oxide / S. A. Mard, H. Askari, N. Neisi [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2014. – Feb. 24 [Epub. ahead of print].
22. **Hydrogen** sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production / J. P. Motta, K. L. Flannigan, T. A. Agbor [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2015. – v. 21, № 5. – P. 1006-1017.
23. **Inactivating** effects of the lactoperoxidase system on bacterial lyases involved in oral malodor production / M. Nakano, K. Shin, H. Wakabayashi [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2015. – Aug. 3 [Epub. ahead of print].
24. **Effects** of a hydrogen sulfide donor on spontaneous contractile activity of rat stomach and jejunum / M. Y. Shafigullin, R. A. Zefirov, G. I. Sabirullina [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2014. – v. 157, № 3. – P. 302-306.
25. **Physiological** level of endogenous hydrogen sulfide maintains the proliferation and differentiation capacity of periodontal ligament stem cells / Y. Su, D. Liu, Y. Liu [et al.] // J. Periodontol. – 2015. – Aug 13:1-20. [Epub ahead of print].
26. **Tian H.** Advances in the study on endogenous sulfur dioxide in the cardiovascular system / H. Tian // Chin. Med. J. (Engl). – 2014. – v. 127, № 21. – P. 3803-3807.
27. **The effects** of hydrogen sulphide on alveolar bone loss in periodontitis / H. Toker, H. Balci Yuce, F. Goze [et al.] // Minerva Stomatol. – 2014. – v. 63, № 4. – P. 103-110.

REFERENCES

1. **Myasoedova O. A., Korzhov V. I.** The role of hydrogen sulfide in the realization of physiological functions of organism (literary review). *Zhurnal NAMN Ukrainy*. 2011; 17(3): 191-200.
2. **Sukmanskii O. I., Gozhenko A. I., Koliev V. I. i dr.** Aquaporins and salivary glands. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2012; 132(2): 167-180.
3. **Sukmanskii O. I., Sukmanskii I. O.** Gasotransmitters as a new kind of bioregulators (literary review). *Zhurnal NAMN Ukrainy*. 2014; 20(2): 153-159.
4. **Abe K., Kimura H.** The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J. Neurosci*. 1996; 16(3):1066-1071.
5. **Blackler R. W., De Palma G., Manko A. et al.** Deciphering the pathogenesis of NSAID enteropathy using proton pump inhibitors and a hydrogen sulfide-releasing NSAID. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2015; 308(12): G994-1003.
6. **Blackler R. W., Motta J. P., Manko A. et al.** Hydrogen sulphide protects against NSAID-enteropathy through modulation of bile and the microbiota. *Br. J. Pharmacol*. 2015; 172 (4): 992-1004.
7. **Calil C. M., Oliveira G. M., Cogo K. [et al.]**. Effects of stress hormones on the production of volatile sulfur compounds by periodontopathogenic bacteria. *Braz. Oral Res*. 2014; Jun.11 [Epub. ahead of print].
8. **Chi X. P., Ouyang X. Y., Wang Y. X.** Hydrogen sulfide synergistically upregulates *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced expression of IL-6 and IL-8 via NF- κ B signalling in periodontal fibroblasts. *Arch. Oral Biol*. 2014; 59(9): 954-961.
9. **Distrutti E., Santucci L., Cipriani S. et al.** Bile acid activated receptors are targets for regulation of integrity of gastrointestinal mucosa. *J. Gastroenterol*. 2015; 50(7): 707-719.
10. **Donatti A. F., Araujo R. ., Soriano R. N. et al.** Role of hydrogen sulfide in the formalin-induced orofacial pain in rats. *Eur. J. Pharmacol*. 2014; 738: 49-56.
11. **Elsheikh W., Blackler R. W., Flannigan K. L. et al.** Enhanced chemopreventive effects of a hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drug (ATB-346) in experimental colorectal cancer. *Nitric Oxide*. 2014; 41: P.131-137.
12. **Flannigan K. L., Agbor T. A., Motta J. P. et al.** Proresolution effects of hydrogen sulfide during colitis are mediated through hypoxia-inducible factor-1 α . *FASEB J*. 2015; 29(4): 1591-1602.
13. **Kabil O., Banerjee R.** Enzymology of H₂S biogenesis, decay and signaling. *Antioxid. Redox Signal*. 2014; 20(5): 770-782.
14. **Kasperek M. S., Linden D. R., Kreis M. E. et al.** Gasotransmitters in the gastrointestinal tract. *Surgery*. 2008; 143(4): 455-459.

15. **Kimura H.** Hydrogen sulfide and polysulfides as biological mediators. *Molecules*. 2014; 19(10): 16146-16157.
16. **Kimura H.** Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci*. 2015; 91(4): 131-159.
17. **Lechner J., von Baehr V.** Stimulation of proinflammatory cytokines by volatile sulfur compounds in endodontically treated teeth. *Int. J. Gen. Med*. 2015; 9: 109-118.
18. **Liao C., Hua Y.** Effect of hydrogen sulphide on the expression of osteoprotegerin and receptor activator of NF- κ B ligand in human periodontal ligament cells induced by tension-force stimulation. *Arch. Oral Biol*. 2013; 58(12): 1784-1790.
19. **Liu Y., Liang C.B., Quan X.J. et al.** Actions of endogenous hydrogen sulfide on colonic hypermotility in a rat model of chronic stress. *Sheng Li Xue Bao*. 2015; 67(1): 65-73.
20. **Magierowski M., Jasnos K., Kwiecien S. et al.** Endogenous prostaglandins and afferent sensory nerves in gastroprotective effect of hydrogen sulfide against stress-induced gastric lesions. *PLoS One*. 2015; Mar. 16 [Epub. ahead of print].
21. **Mard S. A., Askari H., Neisi N. [et al.]**. Antisecretory effect of hydrogen sulfide on gastric acid secretion and the involvement of nitric oxide. *Biomed. Res. Int*. 2014; Feb.24 [Epub. ahead of print].
22. **Motta J. P., Flannigan K. L., Agbor T. A. et al.** Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production. *Inflamm. Bowel Dis*. 2015; 21(5): 1006-1017.
23. **Nakano M., Shin K., Wakabayashi H. et al.** Inactivating effects of the lactoperoxidase system on bacterial lyases involved in oral malodor production. *J. Med. Microbiol*. 2015; Aug. 3 [Epub. ahead of print].
24. **Shafigullin M. Y., Zefirov R. A., Sabirullina G. I. et al.** Effects of a hydrogen sulfide donor on spontaneous contractile activity of rat stomach and jejunum. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2014; 157(3): 302-306.
25. **Su Y., Liu D., Liu Y. et al.** Physiological level of endogenous hydrogen sulfide maintains the proliferation and differentiation capacity of periodontal ligament stem cells. *J. Periodontol*. 2015; Aug 13:1-20. [Epub ahead of print].
26. **Tian H.** Advances in the study on endogenous sulfur dioxide in the cardiovascular system. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2014; 127(21): 3803-3807.
27. **Toker H., Balci Yuce H., Goze F. et al.** The effects of hydrogen sulphide on alveolar bone loss in periodontitis. *Minerva Stomatol*. 2014; 63(4): 103-110.

Поступила 10.08.15



УДК 616.314.17-008.1-02

Ю. Г. Романова, д. мед. н., Е. Л. Золотухина, А. А. Седлецкая, к. мед. н.

Одесский национальный медицинский университет

**МОЛЕКУЛЯРНОЕ МЕЖКЛЕТОЧНОЕ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СИСТЕМЫ
RANK/RANKL/OPG И ЕГО РОЛЬ
В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ
ПАРОДОНТА
(АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

Проблема воспалительных заболеваний пародонта является одной из актуальных в современной стоматологии, при этом прогрессирующая резорбция костной ткани является одним из ведущих факторов, который определяет степень тяжести заболевания и его клиническую активность. Система RANK/RANKL/OPG участвует в молекулярной регуляции костного ремоделирования. RANKL и OPG могут быть использованы как маркеры резорбции костной ткани альвеолярного отростка и эффективности проведенного лечения воспалительных заболеваний пародонта.

© Романова Ю. Г., Золотухина Е. Л., Седлецкая А. А., 2015.