



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-86-92>  
УДК 616.12-005.4:616.155.2:616.151.4:546.221.1

СТАТЬЯ НАПИСАНА В РАМКАХ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ  
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КАРДИОЛОГИИ»

## Роль сероводорода и монооксида углерода в коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца

С.Н. Беляева, О.А. Трубачева

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук,  
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

### Аннотация

**Введение.** На сегодняшний день имеются данные, что газотрансмиттеры сероводорода ( $H_2S$ ) и монооксида углерода ( $CO$ ) принимают важное участие в регуляции функциональной активности различных органов и систем организма человека. Согласно ряду данных,  $CO$  и  $H_2S$  рассматриваются как ингибиторы агрегации тромбоцитов.

**Цель исследования:** изучить влияние доноров  $H_2S$  и  $CO$  на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов здоровых доноров и пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В ходе выполнения обследованы 37 человек. В контрольную группу вошли 13 здоровых доноров, группу пациентов с ИБС составили 24 человека. Все обследованные пациенты получали регулярную комбинированную базисную терапию в соответствии с современными рекомендациями для лечения ИБС. Агрегационную активность тромбоцитов исследовали турбидиметрическим методом на двухканальном лазерном анализаторе (220 LA «Биола», Россия). В качестве маркеров функциональной активности тромбоцитов определяли степень и скорость агрегации богатой тромбоцитами плазмы по кривым светопропускания и среднего размера агрегатов. Для индукции агрегации использовали коллаген в конечной концентрации 2 мг/мл. В качестве донора  $H_2S$  применяли гидросульфид натрия ( $NaHS$ ), в качестве донора  $CO$  —  $CORM-II$ . Фактические данные представлены в виде  $Me (Q_1-Q_3)$ . Для проверки однородности парных или зависимых выборок использовали Т-критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Донор сероводорода вызывает снижение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов по кривой светопропускания как у здоровых доноров, так у и пациентов с ИБС. Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов по кривой светопропускания снижается под действием донора монооксида углерода, у здоровых доноров эффект более выражен, чем у пациентов с ИБС.

**Заключение.** В настоящем исследовании показано, что эффекты газовых трансммиттеров, донора  $H_2S$  и донора  $CO$ , на коллаген-зависимую агрегацию тромбоцитов однонаправленные у здоровых доноров и у пациентов с ИБС, а именно, наблюдалось снижение агрегационной активности тромбоцитов.

<b>Ключевые слова:</b>	агрегация, газотрансмиттеры, сероводород, монооксид углерода.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Прозрачность финансовой деятельности:</b>	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Исследование не имело спонсорской поддержки. Тема фундаментальных исследований № АААА-А15-115123110026-3.
<b>Для цитирования:</b>	Беляева С.Н., Трубачева О.А. Роль сероводорода и монооксида углерода в коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2020;35(3):86–92. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-86-92">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-86-92</a> .

## The role of hydrogen sulfide and carbon monoxide

Беляева Софья Николаевна, e-mail: [sofia.belyaeva2017@yandex.ru](mailto:sofia.belyaeva2017@yandex.ru).

# in collagen-induced platelet aggregation in patients with coronary artery disease

Sofia N. Belyaeva, Oksana A. Trubacheva

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

## Abstract

**Introduction.** There is evidence that the hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) and carbon monoxide (CO) gas transmitters play an essential role in regulating the functional activity of various organs and systems of the human body. According to previous reports, CO and H<sub>2</sub>S are considered inhibitors of platelet aggregation.

**Purpose of research.** To study the effect of hydrogen sulfide and carbon monoxide donors on collagen-induced platelet aggregation in healthy donors and patients with coronary artery disease.

**Material and Methods.** A total of 37 participants were examined during the study. The control group included 13 healthy donors; group of patients with coronary artery disease comprised 24 people. All examined patients received regular combination baseline therapy in accordance with modern recommendations for the treatment of coronary artery disease. Platelet aggregation activity was studied by a turbidimetric method using a two-channel laser analyzer (220 LA Biola, Russia). The degree and rate of platelet aggregation were determined in platelet-rich plasma based on the curves of light transmission and the average size of aggregates as markers of the functional activity of platelets. Collagen at a final concentration of 2 mg/mL was used to induce platelet aggregation. Sodium hydrosulfide (NaHS) was used as a hydrogen sulfide donor. Carbon monoxide-releasing molecule-II (CORM-II) was used as a carbon monoxide donor. Experimental data are presented as *Me* (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>). Wilcoxon T-test was used to test the homogeneity of paired or dependent samples. Values were considered statistically significant when *p* was < 0.05.

**Results.** A hydrogen sulfide donor causes a decrease in collagen-induced platelet aggregation along the light transmission curve in both healthy donors and patients with CHD. Collagen-induced platelet aggregation along the light transmission curve is reduced by the action of the carbon monoxide donor in healthy donors, the effect is more pronounced than in patients with CHD.

**Conclusion.** The study showed that the effects of gas transmitters, donors of hydrogen sulfide and carbon monoxide, on the collagen-dependent platelet aggregation were unidirectional and were associated with a decrease in platelet aggregation activity in healthy donors and in patients with coronary artery disease.

<b>Keywords:</b>	aggregation, gas transmitters, hydrogen sulfide, carbon monoxide.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Financial disclosure:</b>	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The study had no sponsorship. Fundamental interdepartmental research theme №AAAA-A15-115123110026-3.
<b>Adherence to ethical standards:</b>	informed consent was obtained from all patients. The study was accomplished as part of the fundamental interdepartmental theme “Fundamental aspects of initiation and development of the socially important cardio-vascular disorders; revealing the targets of diagnostics, treatment, and improvement of the prognosis; mechanisms of protection” and was approved by the Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 139 from 18.11.2015).
<b>For citation:</b>	Belyaeva S.N., Trubacheva O.A. The role of hydrogen sulfide and carbon monoxide in collagen-induced platelet aggregation in patients with coronary artery disease. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2020;35(3):86–92. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-86-92">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-86-92</a> .

## Введение

Главными факторами, с которыми инициируется развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), может быть дисфункция либо повреждение эндотелия, аккумуляция в сосудистой стенке холестерина [1]. Окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) обладают высокой токсичностью, вызывая апоптоз сосудистых клеток. Гиперлипидемия имеет прямое отношение к образованию гиперактивных тромбоцитов [2]. Известно, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС, немаловажную роль играет нарушение структурно-функционального статуса тромбоцитов: активация кровяных пластинок способствует развитию внутрисосудистого тромбообразования. Показано, что при активации происходит увеличение среднего объема тромбоцитов [3], наблюдается повышенная чувствительность к агонистам, увеличение в цитозоле свободного кальция, повышение продукции эндогенных активных форм кислорода. Это приводит к усилению функциональной активности тромбоцитов и способности к агрегации. Применение ингибиторов агрегации тромбоцитов как основных средств выбора для профилактики тромбоза всегда сопряжено с повышенным риском кровотечений. Поэтому возникает необходимость не только выяснения фундаментальных основ их активации и вклада в прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, но и разработки наиболее оптимальных подходов к коррекции возникших нарушений. Претендентами на эту роль в последнее время рассматриваются эндогенно синтезируемые газовые молекулы – сероводород ( $H_2S$ ) и монооксид углерода (CO). Известно, что главным источником CO служат эндотелий [4, 5], в то время как S продуцируется в основном гладкими мышцами, адипоцитами и эритроцитами [6]. Несмотря на хорошо известные токсические свойства CO и S, в отечественной и мировой литературе существует достаточно сведений о сигнальной функции этих молекул [7]. На сегодняшний день имеются данные, что  $H_2S$  и CO принимают участие в регуляции функциональной активности различных органов и систем организма человека [8]. Согласно ряду данных, CO и  $H_2S$  рассматриваются как ингибиторы агрегации тромбоцитов, но точно не установлено, через какие внутриклеточные сигнальные пути реализуется их действие.

Цель исследования: изучить влияние доноров  $H_2S$  и CO на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов здоровых доноров и пациентов с ИБС.

## Материал и методы

Проведено одномоментное исследование, в ходе выполнения которого обследованы 37 человек. В контрольную группу вошли 13 здоровых доноров в возрасте от 45 до 60 лет. Группу пациентов с ИБС составили 24 человека в возрасте от 41 до 75 лет. Все обследованные пациенты получали регулярную комбинированную базисную терапию в соответствии с современными рекомендациями для лечения ИБС. Критериями исключения из исследования являлись острые сосудистые осложнения давностью менее 6 мес., тяжелая сопутствующая патология, клинические и лабораторные признаки острого воспаления, отказ от участия в исследовании. Для получения тромбоцитов использовали периферическую венозную кровь, забираемую из локтевой вены утром, натощак в вакуумные пробирки, содержащие антикоагулянт (цитрат натрия 3,8%) в соотношении: одна часть антикоагулянта

на девять частей крови. Кровь тщательно перемешивали с антикоагулянтом путем плавного покачивания, затем подвергали центрифугированию при 1500 об./мин в течение 7 мин. Отбирали надосадочный слой – богатую тромбоцитами плазму. Агрегационную активность изолированных тромбоцитов исследовали с помощью метода Г. Борна (1962) в модификации З.А. Габбасова (1989) на двухканальном лазерном анализаторе (220 LA «НПФ Биола», Россия). Метод основан на анализе флуктуаций светопропускания (ФСП-метод), вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале. Относительная дисперсия таких флуктуаций пропорциональна среднему размеру агрегатов и используется для исследования кинетики агрегации. Метод отличается высокой чувствительностью, что делает его пригодным для исследования спонтанной агрегации, агрегации под действием низких концентраций индукторов, а также агрегации субклеточных частиц и макромолекул. В качестве маркеров функциональной активности тромбоцитов определяли степень и скорость агрегации богатой тромбоцитами плазмы по кривым светопропускания и среднего размера агрегатов. Наиболее информативным показателем коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов является степень агрегации по кривой светопропускания. Для индукции агрегации использовали коллаген в конечной концентрации 2 мг/мл.

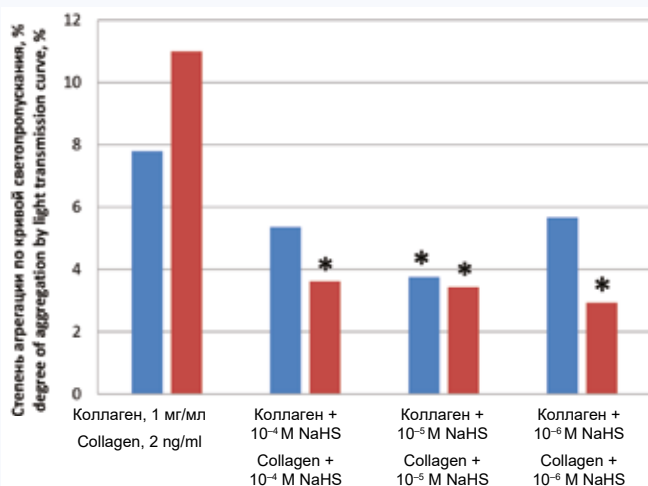
В настоящем исследовании в качестве донора сероводорода использовали гидросульфид натрия (NaHS). В водном растворе NaHS диссоциирует до ионов  $Na^+$  и  $HS^-$ . Последний в свою очередь взаимодействует с  $H^+$  с формированием  $H_2S$ . В качестве донора CO использовали CORM-2. Тромбоциты инкубировали с данными модификаторами в течение 30 мин при 37 °C. Анализ показателей проводили при помощи программы SPSS STATISTICS 17.0. Фактические данные представлены в виде  $Me (Q_1-Q_3)$ . При сравнении независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни, а для зависимых выборок T-критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Установлено, что у пациентов с ИБС при использовании всех концентраций донора  $H_2S$  статистически значимо снижалась коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов по кривой светопропускания при концентрации  $10^{-5}$  М. По кривой среднего размера агрегатов происходило значимое снижение агрегации при добавлении донора  $H_2S$  в концентрациях  $10^{-5}$  М,  $10^{-6}$  М. При значениях концентрации донора  $H_2S$   $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$  М скорость агрегации тромбоцитов статистически значимо снижалась по кривой среднего размера агрегатов у пациентов с ИБС (табл. 1, рис. 1).

У здоровых доноров происходило значимое снижение агрегационной активности по кривой светопропускания во всем диапазоне концентраций донора  $H_2S$  ( $10^{-4}$ – $10^{-6}$  М). Скорость агрегации по кривой светопропускания статистически значимо уменьшалась при действии донора  $H_2S$  в концентрации  $10^{-6}$  М. При значении концентрации донора  $H_2S$   $10^{-4}$  М статистически значимо снижалась агрегация по кривой среднего размера агрегатов.

Скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов статистически значимо уменьшалась при концентрациях  $10^{-5}$  и  $10^{-6}$  М (табл. 2, см. рис. 1).



■ пациенты с ИБС / patients with coronary heart disease  
 ■ здоровые доноры / healthy donors

Рис. 1. Влияние донора сероводорода на агрегацию тромбоцитов здоровых доноров и пациентов с ишемической болезнью сердца по кривой светопропускания (%)  
 Fig 1. The effects of hydrogen sulfide donor on platelet aggregation based to the light transmission curve (%) in healthy donors and patients with coronary heart disease.

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению со значениями коллаген-индуцированной агрегации без модификаторов.

Note: \* –  $p < 0.05$  compared to the values of collagen-induced aggregation without modifiers.

**Таблица 1.** Влияние донора сероводорода на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца

**Table 1.** The effect of hydrogen sulfide donor on collagen-induced platelet aggregation in patients with coronary heart disease

Показатели Parameters	Коллаген, 2 нг/мл Collagen, 2 ng/mL (n = 24)	Коллаген + 10 <sup>-4</sup> M NaHS Collagen + 10 <sup>-4</sup> M NaHS (n = 24)	Коллаген + 10 <sup>-5</sup> M NaHS Collagen + 10 <sup>-5</sup> M NaHS (n = 24)	Коллаген + 10 <sup>-6</sup> M NaHS Collagen + 10 <sup>-6</sup> M NaHS (n = 24)
I	2,8 (2,34,2)	2,6 (2,2–4,2)	2,5* (2,1–3,3)	2,5* (1,8–3,4)
II	7,8 (2,46,4)	5,4 (2,9–6,9)	3,8* (2,4–5,4)	5,7 (3,6–7,0)
III	4,1 (3,28,2)	3,33* (1,6–4,8)	3,8* (1,1–5,3)	3,0* (0,7–5,3)
IV	11,9 (8,816,3)	12,7 (9,5–16,4)	12,5 (9,7–16,5)	15,4 (10,6–20,4)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению со значениями коллаген-индуцированной агрегации без модификаторов;

I – степень агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед.;

II – степень агрегации по кривой светопропускания, %;

III – скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед./мин;

IV – скорость агрегации по кривой светопропускания, %/мин.

Note: \* –  $p < 0.05$  compared to the values of collagen-induced aggregation without modifiers;

I – degree of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units;

II – degree of platelet aggregation based on the light transmission curve, %;

III – speed of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units/min;

IV – speed of platelet aggregation based on the light transmission curve, %/min.

**Таблица 2.** Влияние донора сероводорода на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов здоровых доноров

**Table 2.** The effect of hydrogen sulfide donor on collagen-induced platelet aggregation in healthy donors

Показатели Parameters	Коллаген, 2 нг/мл Collagen, 2 ng/mL (n = 13)	Коллаген + 10 <sup>-4</sup> M NaHS Collagen + 10 <sup>-4</sup> M NaHS (n = 13)	Коллаген + 10 <sup>-5</sup> M NaHS Collagen + 10 <sup>-5</sup> M NaHS (n = 13)	Коллаген + 10 <sup>-6</sup> M NaHS Collagen + 10 <sup>-6</sup> M NaHS (n = 13)
I	2,2 (2,02,8)	1,9* (1,52,0)	2,0 (1,8–2,8)	2,03 (1,72,4)
II	11,0 (5,950,2)	3,6* (2,5–5,2)	3,43* (2,8–6,1)	2,9* (2,03,9)
III	3,7 (2,44,9)	1,9 (0,8–3,1)	2,6* (1,9–3,4)	2,4* (1,02,7)
IV	18 (1437,1)	12,2 (10,0–16,5)	13,3 (11,1–19,2)	9,8* (7,313,2)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению со значениями коллаген-индуцированной агрегации без модификаторов;

I – степень агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед.;

II – степень агрегации по кривой светопропускания, %;

III – скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед./мин;

IV – скорость агрегации по кривой светопропускания, %/мин.

Note: \* –  $p < 0.05$  compared to the values of collagen-induced aggregation without modifiers;

I – degree of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units;

II – degree of platelet aggregation based on the light transmission curve, %;

III – speed of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units/min;

IV – speed of platelet aggregation based on the light transmission curve, %/min.

У здоровых доноров антиагрегационный эффект донора  $H_2S$  выражен сильнее по сравнению с группой пациентов с ИБС. Полученные результаты можно объяснить снижением концентрации эндогенного  $H_2S$  в плазме у больных с сердечно-сосудистой патологией. Как правило, у пациентов с ИБС нарушен липидный обмен, в результате этого происходит дезорганизация фосфолипидного состава мембраны тромбоцитов с нарушением ее проницаемости. Другой причиной антиагрегационного эффекта  $H_2S$  может быть снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция при сердечно-сосудистой патологии. Для инициации агрегации тромбоцитов необходимо увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция, в некоторых исследованиях показано, что гидросульфид натрия снижает мобилизацию этих ионов, следовательно, тормозятся процессы агрегации [9].

При использовании CORM-2 у пациентов с ИБС наблюдалось значимое снижение агрегационной активнос-

сти тромбоцитов по кривым среднего размера агрегатов и светопропускания при всех использованных концентрациях от  $10^{-4}$  М до  $10^{-6}$  М. Скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов значительно уменьшалась при концентрации CORM-2, равной  $10^{-6}$  М. При концентрации донора CO  $10^{-4}$  М скорость агрегации по кривой светопропускания статистически значимо снижалась у пациентов с ИБС (табл. 3, рис. 2).

Установлено, что у здоровых доноров происходило снижение степени коллаген-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов по кривой среднего размера агрегатов под действием донора CO в концентрации  $10^{-5}$  М. Снижение агрегационной активности по кривой светопропускания наблюдалось при значении концентрации донора CO  $10^{-4}$  М. Скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов значительно снижалась при концентрации CO  $10^{-5}$  М у здоровых доноров (табл. 4, см. рис. 2).

**Таблица 3.** Влияние CORM-2 на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца

**Table 3.** The effect of CORM-2 on collagen-induced platelet aggregation in patients with coronary heart disease

Показатели Parameters	Коллаген, 2 нг/мл Collagen, 2 ng/mL (n = 24)	Коллаген + $10^{-4}$ М CORM-2 Collagen + $10^{-4}$ M CORM-2 (n = 24)	Коллаген + $10^{-5}$ М CORM-2 Collagen + $10^{-5}$ M CORM-2 (n = 24)	Коллаген + $10^{-6}$ М CORM-2 Collagen + $10^{-6}$ M CORM-2 (n = 24)
I	2,8 (2,3–4,2)	2,8* (1,7–4,2)	2,9* (2,3–4,2)	2,6* (1,84–4,14)
II	7,8 (2,4–6,4)	6,4* (4,3–15,9)	6,6* (3,64–20,2)	6,6* (4,3–16,0)
III	4,1 (3,2–8,2)	3,8 (1,5–8,2)	4,4 (2,4–6,9)	3,6* (1,9–5,4)
IV	11,9 (8,8–16,3)	15,0* (11,2–23,4)	14,9 (10,3–39,5)	15,4 (10,9–38,5)

Примечание: \*  $p < 0,05$  по сравнению со значениями коллаген-индуцированной агрегации без модификаторов;

I – степень агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед.;

II – степень агрегации по кривой светопропускания, %;

III – скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед./мин;

IV – скорость агрегации по кривой светопропускания, %/мин.

Note: \*  $p < 0.05$  compared to the values of collagen-induced aggregation without modifiers;

I – degree of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units;

II – degree of platelet aggregation based on the light transmission curve, %;

III – speed of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units/min;

IV – speed of platelet aggregation based on the light transmission curve, %/min.

**Таблица 4.** Влияние CORM-2 на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов здоровых добровольцев

**Table 4.** The effect of CORM-2 on collagen-induced platelet aggregation in healthy volunteers

Показатели Parameters	Коллаген, 2 нг/мл Collagen, 2 ng/mL (n = 13)	Коллаген + $10^{-4}$ М CORM-2 Collagen + $10^{-4}$ M CORM-2 (n = 13)	Коллаген + $10^{-5}$ М CORM-2 Collagen + $10^{-5}$ M CORM-2 (n = 13)	Коллаген + $10^{-6}$ М CORM-2 Collagen + $10^{-6}$ M CORM-2 (n = 13)
I	2,1 (1,9–2,8)	2,5 (1,9–2,7)	1,6* (1,4–1,9)	2,4 (1,3–2,4)
II	11,0 (5,9–50,2)	5,19* (4,0–6,4)	6,07 (5,1–9,2)	5,6 (4,0–8,3)
III	3,71 (2,4–4,9)	3,30 (1,2–4,9)	1,52* (0,6–2,8)	2,6 (1,2–3,8)
IV	18 (14,0–37,1)	10,9 (9,4–16,5)	11,7 (10,1–21,5)	10,3 (8,1–15,5)

Примечание: \*  $p < 0,05$  по сравнению со значениями коллаген-индуцированной агрегации без модификаторов;

I – степень агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед.;

II – степень агрегации по кривой светопропускания, %;

III – скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед./мин;

IV – скорость агрегации по кривой светопропускания, %/мин.

Note: \*  $p < 0.05$  compared to the values of collagen-induced aggregation without modifiers;

I – degree of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units;

II – degree of platelet aggregation based on the light transmission curve, %;

III – speed of platelet aggregation based on the average aggregate size curve, relative units/min;

IV – speed of platelet aggregation based on the light transmission curve, %/min.

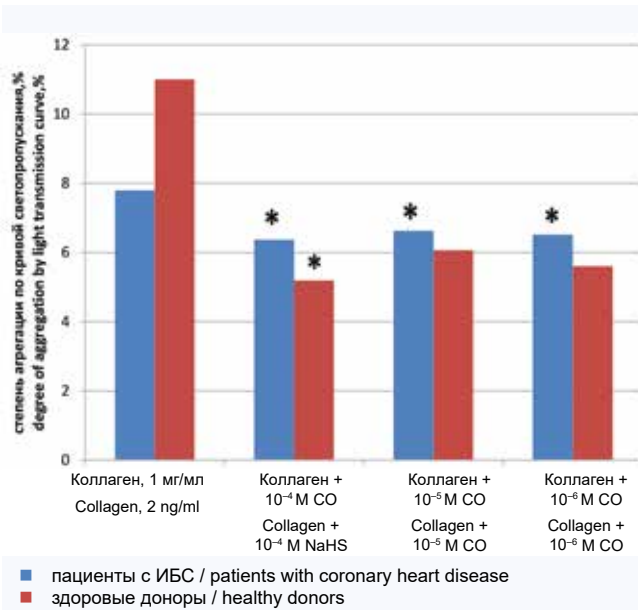


Рис. 2. Влияние донора монооксида углерода на агрегацию тромбоцитов здоровых доноров и пациентов с ишемической болезнью сердца по кривой светопропускания (%)

Fig 2. The effects of carbon monoxide donor on platelet aggregation based on the light transmission curve (%) in healthy donors and patients with coronary heart disease

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению со значениями коллаген-индуцированной агрегации без модификаторов.

Note: \* –  $p < 0.05$  compared to the values of collagen-induced aggregation without modifiers.

При сравнении параметров агрегации между исследуемыми группами статистически значимые различия отмечались при концентрации донора CO  $10^{-5}$  M. Агрегация уменьшалась у здоровых доноров по кривой среднего размера агрегатов, а также скорость агрегации снижалась по кривой среднего размера агрегатов по сравнению с пациентами с ИБС. Из литературных данных известно, что донор CO блокирует коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов благодаря воздействию на фазу активации фибриногена, как следствие, не образуются фибриновые мостики, и механизм агрегации нарушается [10]. Отсутствие статистически значимых различий в эффектах газотрансмиттеров в исследуемой группе и в группе здоровых доноров может объясняться тем, что пациенты с ИБС находились на антиагрегационной терапии, поэтому подобранные концентрации газотрансмиттеров  $H_2S$  и CO оказались недостаточно информативными в данных условиях.

### Заключение

Донор  $H_2S$  вызывает снижение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов по кривой светопропускания как у здоровых доноров, так и у пациентов с ИБС. Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов по кривой светопропускания снижается под действием донора CO, у здоровых доноров эффект более выражен, чем у пациентов с ИБС. В настоящем исследовании показано, что эффекты газовых трансмиттеров донора  $H_2S$  и донора CO на коллаген-зависимую агрегацию тромбоцитов однонаправленные у здоровых доноров и пациентов с ИБС.

### Литература

1. Горбачев В.В. Ишемическая болезнь сердца. М.: Вэшашая школа; 2008:480.
2. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Т. 2; под ред. В.В. Никонова, А.Э. Феськова, Б.С. Федака. Донецк: ИД Заславский; 2007:408.
3. Барсуков А.В., Шустов С.Б. Артериальная гипертензия. Клиническое профилирование и выбор терапии. М.: ЭЛБИ-СПб; 2014:249.
4. Hartsfield C.L. Cross talk between carbon monoxide and nitric oxide. *Antioxid. Redox. Signal.* 2002;4(2):301–307. DOI: 10.1089/152308602753666352.
5. Li L., Hsu A., Moore P.K. Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulphide in the cardiovascular system and in inflammation – a tale of three gases! *Pharmacol. Ther.* 2009;123(3):386–400. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.005.
6. Wang R. Two's company, three's a crowd: can  $H_2S$  be the third endo-

genous gaseous transmitter? *FASEB J.* 2002;16(3):1792–1798. DOI: 10.1096/fj.02-0211hyp.

7. Чирков Ю.Ю., Белушкина Н.Н., Тышук И.А., Северина И.С. Изменения в активности гуанилатциклазы тромбоцитов человека при АДФ-индуцируемой агрегации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1991;52(2):152–154.
8. Truss N.J., Warner T.D. Gasotransmitters and platelets. *Pharmacol. Ther.* 2011;132(2):196–203. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.07.001.
9. Петрова И.В., Трубачева О.А., Мангатаева О.С., Сулова Т.Е., Ковалев И.В., Гусакова С.В. Влияние сероводорода на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2015; 101(10):1191–1201.
10. Kramkowski K., Leszczynska A., Mogielnicki A., Chlopicki S., Fedorowicz A., Grochal E. et al. Antithrombotic properties of water-soluble carbon monoxide-releasing molecules. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(9):2149–2156. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.253989.

### References

1. Gorbachev V.V. Ischemic heart disease. Moscow: Vashashaya Shkola; 2008:480 (In Russ.).
2. Medicine of emergency. Selected clinical lectures. V. 2; edit. by V.V. Nikonov, A.E. Feskov, B.S. Fedak. Donetsk: ID Zaslavskiy; 2007:408 (In Russ.).
3. Barsukov A.V., Shustov S.B. Arterial hypertension. Clinical profiling and choice of therapy. Moscow: ALBI-SPb; 2014:249 (In Russ.).
4. Hartsfield C.L. Cross talk between carbon monoxide and nitric oxide. *Antioxid. Redox. Signal.* 2002;4(2):301–307. DOI: 10.1089/152308602753666352.
5. Li L., Hsu A., Moore P.K. Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulphide in the cardiovascular system and in inflammation – a tale of three gases! *Pharmacol. Ther.* 2009;123(3):386–400. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.005.
6. Wang R. Two's company, three's a crowd: can  $H_2S$  be the third endo-

genous gaseous transmitter? *FASEB J.* 2002;16(3):1792–1798. DOI: 10.1096/fj.02-0211hyp.

7. Chirkov Yu.Yu., Belushkina N.N., Tyschuk I.A., Severina I.S. Changes in the activity of human platelet guanylatecyclase in ADP-induced aggregation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1991;52(2):152–154 (In Russ.).
8. Truss N.J., Warner T.D. Gasotransmitters and platelets. *Pharmacol. Ther.* 2011;132(2):196–203. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.07.001.
9. Petrova I.V., Trubacheva O.A., Mangataeva O.S., Suslova T.E., Kovalev I.V., Gusakova S.V. Influence of hydrogen sulfide on collagen-induced aggregation of human platelets. *I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology.* 2015;101(10):1191–1201 (In Russ.).
10. Kramkowski K., Leszczynska A., Mogielnicki A., Chlopicki S., Fedorowicz A., Grochal E. et al. Antithrombotic properties of water-soluble carbon monoxide-releasing molecules. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(9):2149–2156. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.253989.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность за оказанную помощь при проведении данного исследования Суловой Т.Е., канд. мед. наук, ведущему научному сотруднику отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ; Шнайдер О.Л., врачу-кардиологу отделения атеросклероза и хронической

ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ; Петровой И.В., д-ру биол. наук, профессору кафедры биофизики и функциональной диагностики Сибирского государственного медицинского университета; Бирулиной Ю.Г., канд. биол. наук, ассистенту кафедры биофизики и функциональной диагностики Сибирского государственного медицинского университета.

## Информация о вкладе авторов

Беляева С.Н. – участие в проведении исследования, статистическая обработка результатов, написание рукописи, подготовка рукописи в печать.

Трубачева О.А. – разработка дизайна исследования, организация сбора данных, участие в проведении исследования.

## Information on author contributions

Belyaeva S.N. – contribution to performing the study; statistical processing of results; manuscript writing; and preparation of the manuscript for publication.

Trubacheva O.A. – development of study design; organization of data collection; and contribution to performing the study.


## Сведения об авторах

**Беляева Софья Николаевна**, лаборант-исследователь, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6173-4548.

E-mail: [sofia.belyaeva2017@yandex.ru](mailto:sofia.belyaeva2017@yandex.ru).

**Трубачева Оксана Александровна**, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1253-3352.

E-mail: [otrubacheva@inbox.ru](mailto:otrubacheva@inbox.ru).

 **Беляева Софья Николаевна**, e-mail: [sofia.belyaeva2017@yandex.ru](mailto:sofia.belyaeva2017@yandex.ru).

## Information about the authors

**Sofia N. Belyaeva**, Laboratory Assistant, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6173-4548.

E-mail: [sofia.belyaeva2017@yandex.ru](mailto:sofia.belyaeva2017@yandex.ru).

**Oksana A. Trubacheva**, Cand. Sci. (Med.), Research Fellow, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1253-3352.

E-mail: [otrubacheva@inbox.ru](mailto:otrubacheva@inbox.ru).

 **Sofia N. Belyaeva**, e-mail: [sofia.belyaeva2017@yandex.ru](mailto:sofia.belyaeva2017@yandex.ru).

Received May 20, 2020

Поступила 20.05.2020