

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2025.4.13>

И. Н. Семененя¹, В. А. Переверзев¹, А. В. Евсеев²,
 Ю. В. Гайкович¹, Т. А. Пупа¹, О. Е. Шалаева²

РОЛЬ ЭНДОГЕННОГО СЕРОВОДОРОДА В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ЖИЗНЕНДЕЯТЕЛЬНОСТИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,¹
 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
 высшего образования «Смоленский государственный медицинский
 университет», г. Смоленск, Россия²

Рассмотрены вопросы биологической роли и медицинского значения эндогенного H_2S , ранее считавшегося исключительно токсическим для человека веществом – экологическим токсикантом. Затронуты аспекты его метаболизма в организме и регуляции образования с помощью доноров H_2S и веществ, влияющих на процессы биосинтеза этого газотрансмиттера. Рассмотрены точки приложения и механизмы влияния H_2S на процессы жизнедеятельности в норме и в условиях патологии. Широта участия H_2S в регуляции метаболических реакций, физиологических и патологических процессов в организме позволяет рассматривать этот газотрансмиттер как универсальный биорегулирующий фактор. Многочисленными исследованиями показано, что, как недостаток, так и избыток H_2S в организме может быть связан с возникновением и течением различных нарушений жизнедеятельности, имеющих как функциональную, так и органическую природу, вызванных химическими, физическими, биологическими или чисто информационными факторами. В связи с этим, в настоящее время активно разрабатываются различные технологии, направленные на предупреждение и коррекцию различных нарушений жизнедеятельности с использованием веществ, регулирующих уровень эндогенного сероводорода в организме, направленных на усиление или подавление его образования.

Ключевые слова: метаболизм эндогенного H_2S , регуляция образования H_2S , роль H_2S в физиологии, роль H_2S в патологии, управление жизнедеятельностью через H_2S .

I. N. Semenena, V. A. Pereverzev, A. V. Evseev, Y. V. Haikovich,
 T. A. Pupa, O. E. Shalaeva

THE ROLE OF ENDOGENOUS HYDROGEN SULFIDE IN THE REGULATION OF LIFE PROCESSES

Educational Institution «Belarusian State Medical University»,¹
 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
 «Smolensk State Medical University», Smolensk, Russia²

The article considers the issues of biological role and medical significance of endogenous H_2S , previously considered exclusively toxic for humans – an environmental toxicant. The aspects of its metabolism in the body and regulation of formation with the help of H_2S donors and substances affecting the processes of biosynthesis of this gas transmitter are touched upon. The points of application and mechanisms of influence of H_2S on vital processes in norm and in pathological conditions are considered. The breadth of participation of H_2S in the regulation of metabolic reactions, physiological and pathological processes in the body allows us to consider this gas transmitter as a universal bioregulatory factor. Numerous studies have shown that both deficiency and excess of H_2S in the body can be associated with the occurrence and course of various disorders of vital activity, having

□ Обзоры и лекции

both functional and organic nature, caused by chemical, physical, biological or purely informational factors. In this regard, various technologies are currently being actively developed aimed at preventing and correcting various life disorders using chemical instruments that regulate the level of endogenous hydrogen sulfide in the body, aimed at enhancing or suppressing its formation.

Key words: metabolism of endogenous H_2S , regulation of H_2S formation, role of H_2S in physiology, role of H_2S in pathology, management of life activity through H_2S .

В последнее время большое внимание биохимиков, физиологов и патологов привлечено к изучению биологических и медицинских эффектов эндогенных низкомолекулярных газообразных регуляторов (газотрансмиттеров), которые до сравнительно недавнего времени рассматривались лишь как экологические токсиканты – монооксид азота (NO), монооксид углерода (CO) и сероводород (H_2S). Количество публикаций о роли этих эндогенных факторов в регуляции процессов жизнедеятельности в норме и в условиях патологии стремительно нарастает. Уже трудно назвать области биохимии, физиологии и патологии, где не «наследили» бы эти газы. В настоящей работе мы коснемся роли эндогенного H_2S в регуляторных процессах, который известен как бесцветный газ со сладковатым вкусом, имеющий запах тухлых яиц (тухлого мяса) в достаточных для восприятия концентрациях.

Впервые способность клеток организма (головного мозга) синтезировать H_2S , как регулятор клеточных функций, показана в 1996 году японскими исследователями, хотя обнаружен этот газотрансмиттер в ткани головного мозга еще в 1980-х годах, но принят был тогда за артефакт (его появление связывали с высвобождением H_2S из дисульфидных соединений во время препарирования тканей) [1].

Синтез H_2S в клетках организма осуществляется тремя ферментативными путями (указывается еще и неферментативное образование H_2S из тиоцистеина) с участием 2-х цитозольных пиридоксаль-5'-фосфат-зависимых ферментов (цистатионин- β -синтазы и цистатионин- γ -лиазы), использующих в качестве субстрата L-цистеин, и Zn^{2+} -зависимой 3-меркаптопириватсульфотрансферазы, локализованной в цитоплазме и митохондриях и катализирующей образование H_2S из 3-меркаптопиривата, который, в свою очередь, образуется с участием цистеинаминотрансферазы. Для синтеза H_2S могут использоваться и другие субстраты – метионин и цистин. Причем образование H_2S в мозге регулируется в основном цистатионин- β -синтазой, а в сердце и сосудах – цистатионин- γ -лиазой (следует отметить, что в гладкомышечных клетках сосудов H_2S образуется под влиянием цистатионин- γ -лиазы, в эндотелии – с участием 3-меркаптопириватсульфотрансферазы) [1-3]. Цистатионин- β -синтаза и цистатионин- γ -лиаза обнаружены и в других органах и тканях (печень, почки, поджелудочная железа, репродуктивные органы и др.), а 3-меркаптопириват-

сульфотрансфераза выявляется в мозге, сердце, сосудах (особенно в коронарных артериях), легких, печени, почках, мышцах, селезенке. Наибольшая активность этого фермента сосредоточена в сердце и гиппокампе [1, 4].

H_2S также синтезируется из L-цистеина под влиянием L-цистеин-десульфогидразы некоторыми кишечными микроорганизмами (*Salmonella Typhimurium*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, а также бактериями, принадлежащими к родам *Clostridium*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Desulfovibrio* и др.) [5].

Основной путь утилизации H_2S – его окисление в митохондриях до сульфита при помощи тиосульфатредуктазы, затем – до тиосульфата и сульфата сульфитоксидазой с последующим выделением сульфатов из организма с мочой [1, 2].

H_2S легко диффундирует через клеточные мембранны, хотя плохо растворим в воде (в 5 раз хуже, чем в липидах). Физиологические концентрации H_2S в различных органах и тканях варьируют в диапазоне от 1 до 100 нмоль/г [1, 2]. Для его обнаружения чаще всего используют флуоресцентные зонды [1, 2, 6]. Следует отметить, что в клетках млекопитающих и человека кроме H_2S образуются также полисульфиды, имеющие общую формулу H_2S_n , где n – число атомов серы от 2 (H_2S_2 – персульфид водорода) до 23. Эти полисульфиды также относят к категории сигнальных молекул, выполняющих многочисленные функции.

К настоящему времени обнаружено 405 молекулярно-клеточных мишней для действия H_2S в организме (рецепторы, ионные каналы, ферменты, транспортные системы, гены). Важное значение в механизмах действия H_2S имеет его участие в посттрансляционной модификации различных белков посредством сульфидратации, в частности, путем добавления атомов серы к остаткам цистеина на целевых белках [7-9].

Один из наиболее ярких эффектов H_2S – его сосудорасширяющее действие, касающееся преимущественно мелких сосудов. Причем, сосудорасширяющие эффекты H_2S имеют многовекторный характер по своим механизмам. В первую очередь, они опосредованы активацией АТФ-чувствительных калиевых каналов (за счет сульфидратации ключевых белков этих каналов), что приводит к гиперполяризации мембран гладкомышечных клеток сосудов (ГКС) и последующей их релаксации. Кроме

того, H_2S ингибирует кальциевые каналы L-типа, снижая приток кальция в клетки и уменьшая сокращение ГКС. Помимо модуляции ионных каналов, он стимулирует растворимую гуанилатциклазу, увеличивая выработку циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который активирует протеинкиназу G, фосфорилирующую ряд белков, способствующих расслаблению гладких мышц. H_2S также стимулирует активность эндотелиальной синтазы монооксида азота, увеличивая выработку вазодилататора NO, и ингибирует деградацию этого газотрансмиттера, что усиливает вазодилататорные реакции. Кроме того, H_2S увеличивает активность эндотелиального гиперполяризующего фактора, вызывающего расслабление ГКС. Помимо этих механизмов, H_2S может активировать каналы транзиторного рецепторного потенциала в эндотелиальных клетках, в частности каналы TRPV4. Активация этих каналов способствует поступлению в них Ca^{2+} , что стимулирует выработку NO и вазодилататора простациклина [10]. Установлено также, что H_2S ингибирует связывание эндотелина-1 (самого мощного из известных в настоящее время эндогенных вазоконстрикторов) с рецепторами эндотелина типа A, персульфидируя последнее. Это установлено на модели человеческих лейомиоцитов легочных артерий [11]. С учетом этих данных разрабатываются технологии лечения пациентов с легочной гипертензией путем использования экзогенных доноров H_2S и стимуляторов выработки эндогенного H_2S , путем активации соответствующих ферментов. Терапевтическое значение H_2S при этом заболевании обуславливается его вазодилататорным, противовоспалительным и антиоксидантным действием [12].

С учетом вазодилататорного действия H_2S вполне объяснимым выглядит значительное снижение его содержания в крови у пациентов с артериальной гипертонией, у спонтанно гипертензивных крыс, а также экспериментальных животных с различными моделями артериальной гипертензии. Участвуя в расширении сосудов, H_2S способствует эрекции полового члена. Причем улучшение кровоснабжения тканей под влиянием H_2S связано не только с его сосудорасширяющим действием, но и способностью газотрансмиттера активировать новообразование сосудистой сети (ангиогенез) в тканях [1, 2, 13]. Известно также, что дефицит образования H_2S является одним из патогенетических факторов развития портальной гипертензии [3].

Старение сосудов, сопровождающееся повышением их жесткости, коррелирует с угнетением активности цистатионин- γ -лиазы и падением содержания H_2S в лейомиоцитах сосудов. Поддержание уровня эндогенного H_2S в стенках сосудов с использованием активаторов его выработки замедляет вакулярное старение и повышение жесткости сосудов. В механизмах такого вазопротекторного действия H_2S имеет значение активация белка Foxm1 (за счет

его сульфидратации) с последующим ингибированием транскрипции гена Gas-1 (ген специфической остановки роста 1), подавляющего пролиферацию клеток и активирующего апоптоз [14].

Установлена терапевтическая эффективность использования доноров H_2S при синдроме Кавасаки (некротизирующий системный васкулит с преимущественным поражением артерий среднего и мелкого калибра, в частности, коронарных). Введение донора H_2S натрия гидросульфида (NaHS) заметно уменьшило воспаление в коронарных артериях и снизило уровни провоспалительных цитокинов в крови – альфа-фактора некроза опухолей, интерлейкина-1 β и интерлейкина-6. Причем решающую роль в терапевтических эффектах H_2S может играть активируемый им сигнальный путь TLR4/MyD88/NF- κ B [7].

Однако избыточное образование H_2S может способствовать развитию сосудистых катастроф. Так, при уровне H_2S в пуповинной крови выше 35 мкмоль/л отмечается высокий риск развития кровоизлияний в желудочки головного мозга у новорожденных (патент «Способ прогнозирования внутрижелудочных кровоизлияний у новорожденных») [15].

Выявлена роль H_2S как регулятора сродства гемоглобина к кислороду, заключающаяся в увеличении под влиянием H_2S степени диссоциации оксигемоглобина (сдвиг кривой диссоциации окси-гемоглобина вправо), что способствует улучшению оксигенации тканей организма в условиях гипоксии [2]. Однако избыточное образование H_2S приводит к увеличению содержания в организме метгемоглобина и сульфогемоглобина, что, в свою очередь, может способствовать развитию гипоксии.

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

H_2S поддерживает оптимальное функционирование различных типов клеток, участвующих в обеспечении иммунной и неспецифической защиты организма (Т- и В-лимфоциты, естественные киллерные клетки, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, тучные клетки), защищая их, в частности, от повреждения активными формами

□ Обзоры и лекции

кислорода и окисленными липопротеинами низкой плотности [16].

Как сигнальная молекула H_2S тормозит агрегацию тромбоцитов и активирует их аутофагию через сигнальный путь PDGFR- α /PI3K/Akt/mTOR [17]. С нарушением метаболизма эндогенного H_2S связывают развитие тромботических состояний, атеросклероза, аневризм и расслоений аорты [9].

Накоплено немало сведений о том, что H_2S может играть существенную роль в патогенезе атеросклероза. Так, у мышей линии ApoE-/-, дефицитных по цистатионин- γ -лиазе, – основному ферменту, вырабатывающему H_2S в сосудистой системе, быстро развивается атеросклероз. Подавление синтеза H_2S , например, D,L-пропаргилглицином, ускоряет развитие атеросклероза у экспериментальных животных, а введение доноров H_2S (NaHS и GYY4137), наоборот, задерживает формирование атеросклеротических бляшек [18].

H_2S подавляет индуцированный окисленными липопротеинами низкой плотности каспаза-1-зависимый пироптоз макрофагов (пироптоз – воспалительная форма клеточной гибели). При этом H_2S увеличивает S-сульфогидратацию про-каспазы-1, снижая активность каспазы-1 и образование провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β и интерлейкина-18). Тем самым, H_2S может подавлять развитие сосудистого воспаления и, соответственно, атеросклероза [19].

Разработан комбинированный препарат LyP-1Lip@HS для борьбы с атеросклерозом, содержащий донор H_2S S-аллил-L-цистеин, пептид LyP-1 и мультиферментный комплекс нанозим. Этот препарат, окруженный липидной оболочкой, легко проникает в атеросклеротические бляшки, обладает высоким сродством к макрофагам и пенистым клеткам, оказывает многостороннее ингибирующее действие на атерогенез. В экспериментах авторы разрушили липидную оболочку LyP-1Lip@HS низкоинтенсивным сфокусированным ультразвуком, что приводило к активации ферментативного катализа с образованием из S-аллил-L-цистеина H_2S , который, вместе с пептидом LyP-1, активирует АТФ-связывающий кассетный транспортер A1 в пенистых клетках атеросклеротических бляшек для увеличения оттока липидов из клеток и способствует превращению макрофагов M1 (обладают провоспалительной активностью) в макрофаги M2 (подавляют воспаление, активируя репаративные процессы). Таким образом, использованный комплекс эффективно подавлял воспаление, тормозил окислительные процессы и препятствовал накоплению липидов в атеросклеротических бляшках [20].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что H_2S оказывает тормозящее влияние на различные звенья механизмов атерогенеза – атерогенную модификацию липопротеинов низкой плотности, в частности, окисление их липидных и белковых ком-

понентов, адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам и последующую миграцию их в интиму сосудов с трансформацией в макрофаги, образование из макрофагов пенистых (ксантомных) клеток, заполненных липидами, пролиферацию гладкомышечных клеток, кальификацию сосудов и тромбогенез, в частности, за счет снижения уровня гомоцистеина в плазме крови и др. [18].

H_2S влияет и на функции миокарда. Так, установлено, что донор H_2S S-пропаргилцистеин препятствует развитию повреждений миокарда на различных экспериментальных моделях путем снижения уровней активных форм кислорода в кардиомиоцитах, подавления активности β -галактозидазы и гистондеметилазы, связанных с клеточным старением, предотвращения снижения величины мембранных потенциала митохондрий кардиомиоцитов, а также ингибируя сигнальный путь IRE1 α /XBP1s [21].

При инфаркте миокарда выявляется существенный дефицит эндогенного H_2S , что может уменьшать коронарные резервы для ограничения очага ишемии. Дефицит H_2S способствует также угнетению активности синтазы монооксида азота, снижению образования NO, расширяющего коронарные сосуды, и еще большему накоплению в очаге ишемии свободных кислородных радикалов. Таким образом, H_2S повышает потенциал жизнеспособности кардиомиоцитов в очагах ишемии миокарда, оказывая кардиопротективное действие. В частности, H_2S увеличивает образование глутатиона в клетках, тем самым, защищая их от окислительных повреждений. Кроме того, H_2S выступает ловушкой супероксид-аниона и снижает его продукцию НАДФН-оксидазой [2, 13]. Известно также, что H_2S стимулирует транспорт электронов по дыхательной цепи митохондрий, выступая в качестве донора электронов [22].

При экспериментальном сепсисе, индуцированном лигированием и пункцией слепой кишки, уже через 6 часов наблюдалось значительное снижение фракции выброса и фракции укорочения левого желудочка, значительное повышение в плазме крови маркеров повреждения миокарда (креатинкиназы и тропонина I). Донор H_2S , натрия гидросульфид, значительно ослабил изменения этих показателей, а угнетение продукции эндогенного H_2S D,L-пропаргилглицином (ингибитором цистатионин- γ -лиазы), наоборот, значительно ухудшило сердечную дисфункцию [23].

Введение доноров H_2S при сепсисе у мышей заметно уменьшило повреждение надпочечников за счет подавления в них некротоза, активированного повышенным уровнем в крови альфа-фактора некроза опухолей, через сигнальный путь p-MLKL/p-RIPK1 [24].

Обосновывается роль H_2S в качестве газотрансмиттера в следующих функциональных осиях: кишечник – сердце, кишечник – мозг и кишечник –

суставы. Значение H_2S в этих системах заключается в подавлении развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, ревматоидного артрита и воспалительных заболеваний кишечника за счет противовоспалительного, антиокислительного и антиапототического действия [25]. Снижение выработки H_2S соматическими клетками организма в результате генетических дефектов соответствующих ферментов или подавление ферментативной активности различными факторами способствует развитию аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, бронхиальная астма и др.) [16].

В ЦНС H_2S необходим для формирования нейронных сетей, обеспечения эффективного функционирования систем обучения и долговременной памяти, в частности, путем активации NMDA-опосредованной нейротрансмиссии. H_2S участвует в поддержании баланса между процессами возбуждения и торможения в мозге, регулирует проводимость различных ионных каналов клеточных мембран (кальциевые каналы *T*- и *L*-типа, АТФ-зависимые, потенциал-зависимые и кальций-активируемые калиевые каналы, тетродотоксин-устойчивые натриевые каналы), изменяя возбудимость клеток, участвует в механизмах экзоцитоза пресинаптических везикул, связанных с трансформацией белков SNARE-комплекса, усиливает ГАМК-ergicическое торможение в ЦНС, увеличивает содержание внутриклеточного кальция в клетках микроглии путем выделения его из внутриклеточных депо и поступлением в клетку через кальциевые каналы плазматической мембранны, защищает нейроны от токсического действия глутамата, высокие концентрации которого наблюдаются при ишемии мозга, травмах и др. Установлено, что уровень H_2S в мозге у самцов крыс выше, чем у самок, что связывают с активацией синтеза H_2S тестостероном [1, 4, 26].

Приводятся экспериментальные доказательства того, что когнитивные расстройства у крыс, вызванные депривацией сна, могут быть связаны с нарушением образования H_2S в гиппокампе [27].

Установлено, что H_2S играет защитную роль в патогенезе таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и сосудистая деменция, при которых его уровень в ткани мозга резко снижен. Использование доноров H_2S на моделях этих заболеваний у экспериментальных животных существенно уменьшило тяжесть повреждений нейронов, восстановило память и когнитивные функции [5, 26, 28].

В опытах на мышах линии C57BL/6J с помощью окадаиковой кислоты (морской биотоксин, полученный из моллюсков, селективный ингибитор серин/треонин фосфатаз 1 и 2A) была индуцирована нейродегенеративная патология, напоминающая болезнь Альцгеймера. При этом отмечалось снижение мозгового кровотока, ухудшение памяти, значительное уменьшение уровней синаптических белков (PSD95,

MAP-2, BDNF, CaMKII α , тубулина-3 β), наряду с повышенной экспрессией белка Tau, ассоциированного с микротрубочками нейронов, GSK-3 β (киназа гликогенсинтазы-3 β) и сигнальных молекул, связанных с памятью. Введение донора H_2S GYY4137 IP (30 мкМ/кг) в течение 21 дня значительно повысило уровень синаптических белков и функцию памяти у мышей, что связано с влиянием H_2S на сигнальные пути GSK3 β /Tau и CaMKII/CREB [29].

H_2S обладает широким спектром нейропротекторных эффектов при черепно-мозговых травмах, сопровождающихся отеком ткани, ее воспалением, окислительным стрессом, гибелю клеток и др. Активно изучаются возможности использования доноров H_2S (неорганические сульфиды и др.) и новых систем доставки H_2S к местам повреждения мозга (гидрогели, наноносители, электропряденные волокна) [30].

В опытах на мышах показано ускоряющее влияние H_2S на восстановление ноцицептивных порогов, т. е. на уменьшение выраженности и длительности болевого синдрома, после операции подошвенного надреза задней лапы. Искусственное ингибирование синтеза H_2S блокаторами активности цистатионин- β -синтазы и цистатионин- γ -лиазы пролонгировало послеоперационную боль [31].

Показано, что активация образования H_2S путем введения NaHS экспериментальным мышам с кожным зудом, индуцированным протеиназой PAR-2, значительно уменьшала зуд через механизм открытия сероводородом АТФ-зависимых калиевых каналов внутреннего выпрямления и усиление образования NO [32].

Пероральное введение крысам с холестатическим циррозом печени донора H_2S S-аллицистеина в дозах 100 или 200 мг/кг/сутки оказывало антифибротический эффект с уменьшением внутрипеченочного сосудистого сопротивления и активацией лимфангиогенеза [33].

В экспериментах на крысах-самках линии Вистар с индуцированным сахарным диабетом 1-го типа установлено, что избыточный рост эндометрия, вызванный диабетом, связан с окислительным стрессом, воспалением и ингибированием апоптоза. Введение натрия гидросульфида (NaHS), донора H_2S , предотвращало развитие указанных нарушений, тогда как введение D,L-пропаргилглицина, ингибитора эндогенной продукции H_2S , усиливало выраженность патологических изменений. Как оказалось, превентивное действие H_2S связано с модуляцией сигнальных путей PPAR γ /mTOR и Nrf-2/NF-кВ [34].

Установлено, что H_2S способствует заживлению пародонтита при сахарном диабете путем усиления аутофагии в мезенхимальных стволовых клетках периода, модуляции функциональной активности макрофагов, увеличения притока ионов кальция в очаг поражения, усиления остео- и ангиогенеза и др. [35].

□ Обзоры и лекции

Показана эффективность использования наночастиц с донорами H_2S в лечении диабетических кожных ран. Продемонстрировано ускорение их заживления в результате подавления хронического воспалительного процесса, окислительного стресса, улучшения микроциркуляции и поддержки клеточного энергетического метаболизма [36].

В то же время, показано, что при сахарном диабете 1-го типа вырабатывается избыточное количество H_2S в поджелудочной железе, который уничтожает эндокринный аппарат железы (синтезируя избыток H_2S , β -клетки островков Лангерганса уничтожают сами себя, – своего рода «гидросероптоз») [4].

В экспериментах на крысах показано, что увеличение образования эндогенного H_2S защищает почки при развитии нефропатии (ослабляет повреждение клубочков, отек митохондрий, разрастание фиброзной ткани), путем, в частности, подавления окислительного стресса. Защитное действие H_2S реализуется, в том числе, через активацию сигнального пути PI3K/AKT, приводящего к увеличению активности генов, отвечающих за образование основных белков щелевой диафрагмы подоцитов – нефрина и CD2AP, что способствует сохранению структуры и функциональной активности почечного фильтра [37].

Установлено, что флавоноид изорамнетин, выделенный из растения Гинкго Билоба, тормозит развитие фиброза почек путем индукции синтеза H_2S за счет увеличения экспрессии ферментов цистатионин- γ -лиазы и цистатионин- β -синтазы. H_2S подавляет окислительный стресс, в частности, способствует проникновению в ядро клеток Nrf2 (редокс-чувствительный транскрипционный фактор, защищающий клетки и ткани от токсинов, канцерогенов, окислительного стресса) и др. [38]. В физиологических концентрациях H_2S снижает образование мочевой кислоты из ксантина [1, 39].

Ингибиование активности ферментов, синтезирующих H_2S , с помощью D,L-пропаргилглицина и аминооксикусной кислоты усилило цистит, вызванный циклофосфамидом, тогда как подавило воспалительный процесс в мочевом введение донора H_2S дигаллитрисульфида (ДАТС) пузыре. В опытах *in vitro* показано, что доноры H_2S , NaHS и ДАТС, защищают клетки переходного эпителия мочевыводящих путей от цитотоксического действия метаболита циклофосфамида акролеина, подавляя окислительный стресс (снижается активация сигнального пути p38 МАРК и карбонилирование белков) [40].

В органах мужской репродуктивной системы H_2S стимулирует выработку тестостерона, способствует созреванию сперматозоидов, модулирует их подвижность, оказывает цитопротекторное действие, улучшает качество спермы, участвует в поддержании целостности гематотестикулярного барьера [41]. H_2S также способствует созреванию ооцитов [39].

Ингибиование синтеза эндогенного H_2S усиливает, а увеличение концентрации последнего

предотвращает ферроптоз (железозависимая форма регулируемой клеточной гибели) клеток Сертоли (интерстициальные клетки извитых канальцев яичек, регулирующих синтез тестостерона и созревание сперматозоидов), индуцированный акролеином (альдегид акриловой кислоты, метаболит противоопухолевого средства циклофосфамида). Это токсическое соединение, которое может вызывать мужское бесплодие, используется в промышленном синтезе, в частности, при производстве лекарственных средств (в годы Первой мировой войны акролеин применялся в качестве химического оружия). Акролеин увеличивает карбонилирование белков, фосфорилирование p38 МАРК, истощает запасы глутатиона, усиливает перекисное окисление липидов и увеличивает содержание Fe^{2+} в клетке, что указывает на окислительное повреждение и активацию ферроптоза [42].

В специальных экспериментах было установлено, что в физиологических концентрациях H_2S может оказывать защитное действие в отношении сохранения структуры и функций митохондрий и увеличивать продолжительность жизни нематод через регулирование экспрессии генов *elt-6* и *elt-3*, кодирующих факторы транскрипции (семейство GATA) и управляющих процессами старения [43].

Особое направление в изучении биологической роли и медицинского значения этого газотрансмиттера – H_2S как связующее звено между организмом и его микробиомом, инфекционными патогенами внешней среды.

Эндогенный H_2S , продуцируемый патогенными для организма человека бактериями, может являться одним из факторов их устойчивости к антимикробным лекарственным средствам. Выяснено, например, что ингибиование активности цистатионин- β -синтазы, цистатионин- γ -лиазы или 3-меркаптопиуроватсульфотрансферазы в *Bacillus anthracis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* подавляет выработку у них H_2S , существенно повышая при этом чувствительность указанных микроорганизмов ко многим антибиотикам [44].

Показано, что угнетение образования H_2S в клетках-мишениях является фактором патогенеза COVID-19. Репликация вируса SARS-CoV-2 связана с подавлением активности ферментов, продуцирующих H_2S (цистатионин- β -синтазы, цистатионин- γ -лиазы и 3-меркаптопиуроватсульфотрансферазы) в различных клеточных линиях и мазках из носоглотки у пациентов с COVID-19. Добавление к инфицированным клеткам вещества GYY4137, медленно высвобождающего H_2S , подавило репликацию вируса, активируя сигнальный путь Nrf2/Keap1 с восстановлением окислительно-восстановительного баланса в клетках и усилением окислительного фосфорилирования в митохондриях. Кроме того, у инфицированных вирусом SARS-CoV-2 мышей и хомяков после введения донора H_2S GYY4137 заметно уменьши-

лось поражение легочной ткани и снизился уровень провоспалительных цитокинов в крови [45].

Разработана технология адресной доставки к очагам хронического воспаления в кишечнике модифицированного пробиотика *Escherichia coli* Nissle, содержащего сополимер, высвобождающий H_2S . Указанные бактерии колонизируют кишечник и обеспечивают выделение H_2S в местах хронического воспаления. H_2S уменьшает воспаление, восстанавливает целостность кишечного барьера, способствует развитию полезных бактерий и усилиению выработки (в процессе расщепления бактериями пищевых волокон) короткоцепочечных жирных кислот (масляная, уксусная, пропионовая и др.; масляная кислота, например, оказывает кроме противовоспалительного еще и противоопухолевое действие). Считается, что вырабатывающиеся также при этом нейропротекторные метаболиты (индолилуксусная и γ -аминомасляная кислоты) через ось кишечник-мозг могут смягчать проявления тревожно-депрессивного поведения у мышей с хроническим воспалением кишечника [46].

Избыточное образование H_2S толстокишечной микрофлорой является одним из факторов развития ряда болезней толстой кишки, включая неспецифический язвенный колит и рак. В то же время имеются данные и о противоопухолевом действии H_2S . Так, в клетках колоректального рака выявлена сверхэкспрессия ферментов, продуцирующих H_2S . С учетом сведений о противоопухолевой активности данного газотрансмиттера, предполагается, что усиленное образование H_2S в опухолевых клетках может быть защитной реакцией, направленной на уничтожение опухолевых клеток [47]. В то же время известно, что в клетках злокачественных опухолей H_2S способствует выработке АТФ в митохондриях и поддерживает репарацию митохондриальной ДНК через активацию сборки комплексов ее репарации [22].

Многие доноры H_2S подавляют пролиферацию, апоптоз и метастазирование клеток злокачественных опухолей, ангиогенез в опухолях. Часть этих эффектов реализуется через изменение сероводородом экспрессии микроРНК в опухолевых клетках [48]. Показано также, что Т-лимфоциты киллеры, инкубированные в среде с повышенным содержанием сероводорода, проявляют усиленную противоопухолевую активность [49].

С помощью доноров и ингибиторов образования H_2S в организме можно влиять на эффективность действия лекарств. Об этом, например, свидетельствует тот факт, что одним из механизмов повреждающего действия нестероидных противовоспалительных средств на слизистую желудка является подавление в ней образования H_2S [13]. Обсуждаются вопросы использования доноров H_2S в комплексной терапии пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями (лейкозы, лимфомы, миеломы) [50].

Накопленные к настоящему времени данные о роли H_2S в регуляции процессов жизнедеятельности в норме и патологии, свидетельствуют о его обширном влиянии на различные метаболические реакции и физиологические (патофизиологические) процессы в здоровом и больном организме. Серьезного внимания заслуживают такие эффекты H_2S как расширение сосудов и стимуляция ангиогенеза, подавление воспаления, пироптоза и развития фиброза органов, торможение развития атеросклероза, регулирование активности инфекционного процесса и опухолевого роста, подавление избыточных окислительных процессов, апоптоза, индукция аутофагии и многое другое. Интересно, что ограничение калорийности питания приводит к усилению выработки H_2S в тканях [40]. А ведь хорошо известно, что умеренное ограничение в питании оказывает благоприятное влияние на организм.

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

Таким образом, как недостаток, так и избыток H_2S в организме может быть связан с возникновением и течением различных нарушений жизнедеятельности, имеющих как функциональную, так и органическую природу. Все эти вопросы заслуживают серьезного внимания и детального изучения с тем, чтобы использовать подходы, направленные на усиление или подавление образования H_2S в организме, в целях коррекции различных нарушений жизнедеятельности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Колесников, С. И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей / С. И. Колесников, Б. Я. Власов, А. И. Колесникова // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, № 2. – С. 237–241. – doi: 10.15690/vramn.v70i2.1318.
2. Зинчук, В. В. Кислородтранспортная функция крови и газотрансмиттер сероводород / В. В. Зинчук // Успехи физиол. наук. – 2021. – Т. 52, № 3. – С. 41–55. – doi: 10.31857/s0301179821030085.
3. *In vivo* monitoring of endogenous hydrogen sulfide and evaluation of natural protectants in liver injury mice using a highly selective bioluminescent probe / C. Hu, Z. Yang, X. Shi [et al.] // Biosens. Bioelectron. – 2025. – Vol. 278. – P. 117343. – doi: 10.1016/j.bios.2025.117343.
4. Яковлев, А. В. Физиологическая роль сероводорода в нервной системе / А. В. Яковлев, Г. Ф. Ситдикова // Гены и клетки. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 1–7.
5. Murros, K. E. Hydrogen sulfide produced by gut bacteria may induce Parkinson's disease / K. E. Murros // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 978. – doi: 10.3390/cells11060978.
6. Ju, Z. A highly selective fluorescent probe for hydrogen sulfide and its application in living cell / Z. Ju, Y. Zhang, L. Kong // J. Fluoresc. – 2025. – Vol. 35, № 2. – P. 1163–1169. – doi: 10.1007/s10895-024-03601-3.
7. Unveiling the anti-inflammatory mechanism of exogenous hydrogen sulfide in Kawasaki disease based on network pharma-

□ Обзоры и лекции

cology and experimental validation / L. Yu, Q. Luo, X. Rao [et al.] // Sci. Rep. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 7410. – doi: 10.1038/s41598-025-91998-7.

8. Roles of hydrogen sulfide (H_2S) as a potential therapeutic agent in cardiovascular diseases: A narrative review / K. N. Islam, I. D. Nguyen, R. Islam [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 7. – P. e64913. – doi: 10.7759/cureus.64913.

9. The therapeutic potential of hydrogen sulfide and its donors, a new discovery in vascular diseases / Y. Pu, W. Lin, S. Ren [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2025. Epub ahead of print. – doi: 10.1097/FJC.00000000000001714.

10. Signaling paradigms of H_2S -induced vasodilation: a comprehensive review / C. Munteanu, C. Popescu, A. Vlădulescu-Trandafir, G. Onose // Antioxidants (Basel). – 2024. – Vol. 13, № 10. – P. 1158. – doi: 10.3390/antiox13101158.

11. Endogenous hydrogen sulfide persulfidates endothelin type A receptor to inhibit pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation / Y. Zhang, X. Tian, L. Chen [et al.] // Redox. biol. – 2025. – Vol. 80. – P. 103493. – doi: 10.1016/j.redox.2025.103493.

12. Hydrogen sulfide as a new therapeutic target of pulmonary hypertension: an overview with update on immunomodulation / X. X. Zhu, C. Y. Zhao, Q. B. Lu [et al.] // Front. Pharmacol. – 2025. – Vol. 16. – P. 1510275. – doi: 10.3389/fphar.2025.1510275.

13. Pharmacology of hydrogen sulfide and its donors in cardiovascular diseases / H. J. Sun, Q. B. Lu, X. X. Zhu [et al.] // Pharmacol. rev. – 2024. – Vol. 76, № 5. – P. 846–895. – doi: 10.1124/pharmrev.123.000928.

14. Cystathionine γ -lyase attenuates vascular smooth muscle cell senescence via Foxm1-Gas1 pathway to mediate arterial stiffness / Q. Lin, C. Cui, Y. Zhao [et al.] // Antioxid. Redox Signal. – 2025. – Vol. 42, № 13–15. – P. 655–671. – doi: 10.1089/ars.2024.0602.

15. Содержание газотрансмиттеров в пуповинной крови и крови новорожденных, родившихся у матерей с преэкламсией / И. Г. Попова, О. Г. Ситникова, С. Б. Назаров [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 53–57. – doi: org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-53-57.

16. Hydrogen sulfide: An endogenous regulator of the immune system / N. Dilek, A. Papapetropoulos, T. Toliver-Kinsky, C. Szabo // Pharmacol. Res. – 2020. – Vol. 161. – Epub 2020, Aug 8. – doi: 10.1016/j.phrs.2020.105119.

17. Hydrogen sulfide promotes platelet autophagy via PDGFR- α /PI3K/Akt signaling in cirrhotic thrombocytopenia / H. X. Yang, Y. J. Li, Y. L. He [et al.] // J. clin. transl. hepatol. – 2024. – Vol. 12, № 7. – P. 625–633. – doi: 10.14218/JCTH.2024.00101.

18. Xu, S. Targeting hydrogen sulfide as a promising therapeutic strategy for atherosclerosis / S. Xu, Z. Liu, P. Liu // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 172, № 2. – P. 313–317. – doi: 10.1016/j.ijcard.2014.01.068.

19. Hydrogen sulfide mitigates ox-LDL-induced NLRP3/caspase-1/GSDMD dependent macrophage pyroptosis by S-sulfhydrylating caspase-1 / Z. Jia, X. Zhang, Z. Li [et al.] // Mol. med. rep. – 2024. – Vol. 30, № 2. – P. 135. – doi: 10.3892/mmr.2024.13259.

20. LiFU-unlocked endogenous H_2S generation for enhancing atherosclerosis-specific gas-enzymatic therapy / H. An, X. Qiu, X. Wang [et al.] // Biomaterials. – 2025. – Vol. 315. – P. 122972. – doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.122972.

21. H_2S donor SPRC ameliorates cardiac aging by suppression of JMJD3, a histone demethylase / S. Li, Q. Li, H. Xiang [et al.] // Antioxid. Redox Signal. – 2025. – Vol. 42, № 7–9. – P. 301–320. – doi: 10.1089/ars.2024.0605.

22. Szabo, C. Hydrogen sulfide, an endogenous stimulator of mitochondrial function in cancer cells / C. Szabo // Cells. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 220. – doi: 10.3390/cells10020220.

23. Hydrogen sulfide attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction in infant rats by inhibiting the expression of cold-inducible RNA-binding protein / D. Li, S. Jin, X. Teng [et al.] // Biosci. Rep. – 2025. – Vol. 45, № 2. – P. BSR20241398. – doi: 10.1042/BSR20241398.

24. Hydrogen sulfide (H_2S) mitigates sepsis-induced adrenal dysfunction via inhibition of TNF α -mediated necroptosis / K. Ma, J. Huang, J. Zhang [et al.] // Pathogens. – 2025. – Vol. 14, № 5. – P. 439. – doi: 10.3390/pathogens14050439.

25. Lu, W. Anti-inflammatory effects of hydrogen sulfide in axes between gut and other organs / W. Lu, J. Wen // Antioxid. Redox Signal. – 2025. – Vol. 42, № 7–9. – P. 341–360. – doi: 10.1089/ars.2023.0531.

26. Paul, B. D. Neuroprotective signaling by hydrogen sulfide and its dysregulation in Alzheimer's disease / B. D. Paul, A. A. Pieper // Curr. opin. chem. biol. – 2024. – Vol. 82. – P. 102511. – doi: 10.1016/j.cbpa.2024.102511.

27. Inhibited endogenous H_2S generation and excessive autophagy in hippocampus contribute to sleep deprivation-induced cognitive impairment / S. Q. Yang, L. Jiang, F. Lan [et al.] // Front. Psychol. – 2019. – Vol. 10. – P. 53. – doi: 10.3389/fpsyg.2019.00053.

28. Critical role of hydrogen sulfide in the management of neurodegenerative disease / R. Pawar, D. Pandey, S. Naqvi, A. Sharma // Nitric Oxide. – 2025. – Vol. 154. – P. 77–85. – doi: 10.1016/j.niox.2024.11.006.

29. Neuroprotective mechanism of hydrogen sulfide in okadaic acid-induced alzheimer-like pathology / P. K. Kamat, A. Kalani, N. Debnath [et al.] // Geroscience. – 2025. – Epub ahead of print. – doi: 10.1007/s11357-025-01662-1.

30. Hydrogen sulfide and its donors for the treatment of traumatic brain injury: A comprehensive review / X. Li, Y. An, M. Xu [et al.] // Int. J. Pharm. – 2025. – Vol. 680. – P. 125792. – Epub ahead of print. – doi: 10.1016/j.ijpharm.2025.125792.

31. Elucidating the significance of endogenous hydrogen sulfide as a novel candidate for postoperative pain recovery in a murine model / J. L. Dallazen, L. G. Santos, S. A. Teixeira [et al.] // Eur. J. Pain. – 2025. – Vol. 29, № 6. – P. e70043. – doi: 10.1002/ejp.70043.

32. Hydrogen sulfide donors alleviate itch secondary to the activation of type-2 protease activated receptors (PAR-2) in mice / S. A. Coavoy-Sánchez, L. Rodrigues, S. A. Teixeira [et al.] // Pharmacol. Res. – 2016. – Vol. 113, Pt A. – P. 686–694. – doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.030.

33. S-allyl-cysteine ameliorates cirrhotic portal hypertension by enhancing lymphangiogenesis via a VEGF-C-independent manner / G. Luo, Z. Wu, Q. Fan [et al.] // Liver Int. – 2025. – Vol. 45, № 3. – P. e70024. – doi: 10.1111/liv.70024.

34. Abdel-Hamid, H. A. Hydrogen sulfide protects the endometrium in a rat model of type 1 diabetes via modulation of PPAR γ /mTOR and Nrf-2/NF- κ B pathways / H. A. Abdel-Hamid, H. Marey, M. F. G. Ibrahim // Arch. Physiol. Biochem. – 2024. – Vol. 130, № 6. – P. 909–920. – doi: 10.1080/13813455.2024.2347239.

35. Polyphenol-mediated redox-active hydrogel with H_2S gaseous-bioelectric coupling for periodontal bone healing in diabetes / X. Fang, J. Wang, C. Ye [et al.] // Nat. commun. – 2024. – Vol. 15, № 1. – P. 9071. – doi: 10.1038/s41467-024-53290-6.

36. An injectable and adaptable system for the sustained release of hydrogen sulfide for targeted diabetic wound therapy by improving the microenvironment of inflammation regulation and angiogenesis / H. Zhang, X. Dong, Y. Liu [et al.] // Acta Biomater. – 2025. – Vol. 196. – P. 364–379. – doi: 10.1016/j.actbio.2025.02.048.

37. Shensu IV maintains the integrity of the glomerular filtration barrier and exerts renal protective effects by regulating endogenous hydrogen sulfide levels / S. Zhou, L. Zheng, T. Zheng [et al.] // Front. Pharmacol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1447249. – doi: 10.3389/fphar.2024.1447249.

38. Isorhamnetin alleviates renal fibrosis by inducing endogenous hydrogen sulfide and regulating thiol-based redox state in obstructed kidneys / Z. Zhang, H. Zhang, J. Shi [et al.] // Biomolecules. – 2024. – Vol. 14, № 10. – P. 1233. – doi: 10.3390/biom14101233.

39. The functions of hydrogen sulfide on the urogenital system of both males and females: from inception to the present / S. Salehiyeh, A. F. Faiz, M. Manzourolhojeh [et al.] // Naunyn schmiedebergs arch. pharmacol. – 2024. – Vol. 397, № 9. – P. 6391–6415. – doi: 10.1007/s00210-024-03086-8.

40. Hydrogen sulfide and ferroptosis inhibition underlies the dietary restriction-induced protection against cyclophosphamide cystitis / Z. Mao, P. Chen, Q. Ji [et al.] // Front. Pharmacol. – 2025. – Vol. 16. – P. 1562852. – doi: 10.3389/fphar.2025.1562852.

41. Hydrogen sulfide and its potential as a possible therapeutic agent in male reproduction / Z. Pilsova, A. Pilsova, N. Zelenkova [et al.] // Front. endocrinol. (Lausanne). – 2024. – Vol. 15. – P. 1427069. – doi: 10.3389/fendo.2024.1427069.

42. Hydrogen sulfide protects against toxicant acrolein-induced ferroptotic cell death in Sertoli cells / Z. Mao, Q. Ji, P. Chen [et al.] // Front. Pharmacol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1440147. – doi: 10.3389/fphar.2024.1440147.

43. Mitochondrial sulfide promotes life span and health span through distinct mechanisms in developing versus adult treated *Caenorhabditis elegans* / A. R. Vintila, L. Slade, M. Cooke [et al.] // PNAS. – 2023. – Vol. 120, № 32. – P. e2216141120. – doi: 10.1073/pnas.2216141120.

44. H₂S: a universal defense against antibiotics in bacteria / K. Shatalin, E. Shatalina, A. Mironov, E. Nudler // Science. – 2011. – Vol. 334, № 6058. – P. 986–990. – doi: 10.1126/science.1209855.

45. Hydrogen sulfide (H₂S) coordinates redox balance, carbon metabolism, and mitochondrial bioenergetics to suppress SARS-CoV-2 infection / R. Agrawal, V. K. Pal, S. S. K [et al.] // PLoS Pathog. – 2025. – Vol. 21, № 5. – P. e1013164. – doi: 10.1371/journal.ppat.1013164.

46. Engineered probiotics enable targeted gut delivery of dual gasotransmitters for inflammatory bowel disease therapy / T. Ma, G. Gan, J. Cheng [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed Engl. – 2025. – Vol. 64, № 22. – P. e202502588. – doi: 10.1002/anie.202502588.

47. Emerging roles of hydrogen sulfide in colorectal cancer / Z. L. Jiang, Y. Liu, C. H. Zhang [et al.] // Chem. biol. interact. – 2024. – Vol. 403. – P. 111226. – doi: 10.1016/j.cbi.2024.111226.

48. Role of hydrogen sulfide-microRNA crosstalk in health and disease / M. R. Jing, X. Y. Liang, Y. X. Zhang [et al.] // Nitric oxide. – 2024. – Vol. 152. – P. 19–30. – doi: 10.1016/j.niox.2024.09.002.

49. H₂S-Prdx4 axis mitigates Golgi stress to bolster tumor-reactive T cell immunotherapeutic response / N. Oberholtzer, P. Chakraborty, M. F. Kassir [et al.] // Sci. Adv. – 2024. – Vol. 10, № 46. – P. eadp1152. – doi: 10.1126/sciadv.adp1152.

50. Exploring the impact of hydrogen sulfide on hematologic malignancies: a review / S. Lou, Z. L. Jiang, Y. W. Zhu [et al.] // Cell. Signal. – 2024. – Vol. 120. – P. 111236. – doi: 10.1016/j.cellsig.2024.111236.

5. Murros, K. E. Hydrogen sulfide produced by gut bacteria may induce Parkinson's disease / K. E. Murros // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 978. – doi: 10.3390/cells11060978.

6. Ju, Z. A highly selective fluorescent probe for hydrogen sulfide and its application in living cell / Z. Ju, Y. Zhang, L. Kong // J. Fluoresc. – 2025. – Vol. 35, № 2. – P. 1163–1169. – doi: 10.1007/s10895-024-03601-3.

7. Unveiling the anti-inflammatory mechanism of exogenous hydrogen sulfide in Kawasaki disease based on network pharmacology and experimental validation / L. Yu, Q. Luo, X. Rao [et al.] // Sci. Rep. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 7410. – doi: 10.1038/s41598-025-91998-7.

8. Roles of hydrogen sulfide (H₂S) as a potential therapeutic agent in cardiovascular diseases: A narrative review / K. N. Islam, I. D. Nguyen, R. Islam [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 7. – P. e64913. – doi: 10.7759/cureus.64913.

9. The therapeutic potential of hydrogen sulfide and its donors, a new discovery in vascular diseases / Y. Pu, W. Lin, S. Ren [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2025. – Epub ahead of print. – doi: 10.1097/FJC.00000000000001714.

10. Signaling paradigms of H₂S-induced vasodilation: a comprehensive review / C. Munteanu, C. Popescu, A. Vlădulescu-Trandafir, G. Onose // Antioxidants (Basel). – 2024. – Vol. 13, № 10. – P. 1158. – doi: 10.3390/antiox13101158.

11. Endogenous hydrogen sulfide persulfidates endothelin type A receptor to inhibit pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation / Y. Zhang, X. Tian, L. Chen [et al.] // Redox. biol. – 2025. – Vol. 80. – P. 103493. – doi: 10.1016/j.redox.2025.103493.

12. Hydrogen sulfide as a new therapeutic target of pulmonary hypertension: an overview with update on immunomodulation / X. X. Zhu, C. Y. Zhao, Q. B. Lu [et al.] // Front. Pharmacol. – 2025. – Vol. 16. – P. 1510275. – doi: 10.3389/fphar.2025.1510275.

13. Pharmacology of hydrogen sulfide and its donors in cardiovascular diseases / H. J. Sun, Q. B. Lu, X. X. Zhu [et al.] // Pharmacol. rev. – 2024. – Vol. 76, № 5. – P. 846–895. – doi: 10.1124/pharmrev.123.000928.

14. Cystathione γ -lyase attenuates vascular smooth muscle cell senescence via Foxm1-Gas1 pathway to mediate arterial stiffness / Q. Lin, C. Cui, Y. Zhao [et al.] // Antioxid. Redox Signal. – 2025. – Vol. 42, № 13–15. – P. 655–671. – doi: 10.1089/ars.2024.0602.

15. Soderjanie gazotransmitterov v pupovinnoy krovi i krovinovorojdenniyh, rodivshihysa u materey s preeklampsiey [The content of gas transmitters in umbilical cord blood and blood of newborns born to mothers with preeclampsia] / I. G. Popova, O. G. Sitnikova, S. B. Nazarov [et al.] // Ros. vestn. perinatol. i pediatrii. – 2021. – T. 66, № 4. – S. 53–57. – doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-53-57 [in Russian].

16. Hydrogen sulfide: An endogenous regulator of the immune system / N. Dilek, A. Papapetropoulos, T. Toliver-Kinsky, C. Szabo // Pharmacol. Res. – 2020. – Vol. 161. – Epub 2020, Aug 8. – doi: 10.1016/j.phrs.2020.105119.

17. Hydrogen sulfide promotes platelet autophagy via PDGFR- α /PI3K/Akt signaling in cirrhotic thrombocytopenia / H. X. Yang, Y. J. Li, Y. L. He [et al.] // J. clin. transl. hepatol. – 2024. – Vol. 12, № 7. – P. 625–633. – doi: 10.14218/JCTH.2024.00101.

18. Xu, S. Targeting hydrogen sulfide as a promising therapeutic strategy for atherosclerosis / S. Xu, Z. Liu, P. Liu // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 172, № 2. – P. 313–317. – doi: 10.1016/j.ijcard.2014.01.068.

19. Hydrogen sulfide mitigates ox LDL induced NLRP3/caspase 1/GSDMD dependent macrophage pyroptosis by S sulphydrating caspase 1 / Z. Jia, X. Zhang, Z. Li [et al.] // Mol. med. rep. – 2024. – Vol. 30, № 2. – P. 135. – doi: 10.3892/mmr.2024.13259.

20. LIFU-unlocked endogenous H₂S generation for enhancing atherosclerosis-specific gas-enzymatic therapy / H. An, X. Qiu, X. Wang [et al.] // Biomaterials. – 2025. – Vol. 315. – P. 122972. – doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.122972.

□ Обзоры и лекции

21. *H₂S* donor SPRC ameliorates cardiac aging by suppression of JMJD3, a histone demethylase / S. Li, Q. Li, H. Xiang [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2025. – Vol. 42, № 7-9. – P. 301–320. – doi: 10.1089/ars.2024.0605.

22. Szabo, C. Hydrogen sulfide, an endogenous stimulator of mitochondrial function in cancer cells / C. Szabo // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 220. – doi: 10.3390/cells10020220.

23. Hydrogen sulfide attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction in infant rats by inhibiting the expression of cold-inducible RNA-binding protein / D. Li, S. Jin, X. Teng [et al.] // *Biosci. Rep.* – 2025. – Vol. 45, № 2. – P. BSR20241398. – doi: 10.1042/BSR20241398.

24. Hydrogen sulfide (H₂S) mitigates sepsis-induced adrenal dysfunction via inhibition of TNF α -mediated necroptosis / K. Ma, J. Huang, J. Zhang [et al.] // *Pathogens.* – 2025. – Vol. 14, № 5. – P. 439. – doi: 10.3390/pathogens14050439.

25. Lu, W. Anti-inflammatory effects of hydrogen sulfide in axes between gut and other organs / W. Lu, J. Wen // *Antioxid. Redox Signal.* – 2025. – Vol. 42, № 7-9. – P. 341–360. – doi: 10.1089/ars.2023.0531.

26. Paul, B. D. Neuroprotective signaling by hydrogen sulfide and its dysregulation in Alzheimer's disease / B. D. Paul, A. A. Pieper // *Curr. opin. chem. biol.* – 2024. – Vol. 82. – P. 102511. – doi: 10.1016/j.cbpa.2024.102511.

27. Inhibited endogenous H₂S generation and excessive autophagy in hippocampus contribute to sleep deprivation-induced cognitive impairment / S. Q. Yang, L. Jiang, F. Lan [et al.] // *Front. Psychol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 53. – doi: 10.3389/fpsyg.2019.00053.

28. Critical role of hydrogen sulfide in the management of neurodegenerative disease / R. Pawar, D. Pandey, S. Naqvi, A. Sharma // *Nitric Oxide.* – 2025. – Vol. 154. – P. 77–85. – doi: 10.1016/j.niox.2024.11.006.

29. Neuroprotective mechanism of hydrogen sulfide in okadaic acid-induced alzheimer-like pathology / P. K. Kamat, A. Kalani, N. Debnath [et al.] // *Geroscience.* – 2025. – Epub ahead of print. – doi: 10.1007/s11357-025-01662-1.

30. Hydrogen sulfide and its donors for the treatment of traumatic brain injury: A comprehensive review / X. Li, Y. An, M. Xu [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2025. – Vol. 680. – P. 125792. – Epub ahead of print. – doi: 10.1016/j.ijpharm.2025.125792.

31. Elucidating the significance of endogenous hydrogen sulfide as a novel candidate for postoperative pain recovery in a murine model / J. L. Dallazen, L. G. Santos, S. A. Teixeira [et al.] // *Eur. J. Pain.* – 2025. – Vol. 29, № 6. – P. e70043. – doi: 10.1002/ejp.70043.

32. Hydrogen sulfide donors alleviate itch secondary to the activation of type-2 protease activated receptors (PAR-2) in mice / S. A. Coavoy-Sánchez, L. Rodrigues, S. A. Teixeira [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2016. – Vol. 113, Pt A. – P. 686–694. – doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.030.

33. S-allyl-cysteine ameliorates cirrhotic portal hypertension by enhancing lymphangiogenesis via a VEGF-C-independent manner / G. Luo, Z. Wu, Q. Fan [et al.] // *Liver Int.* – 2025. – Vol. 45, № 3. – P. e70024. – doi: 10.1111/liv.70024.

34. Abdel-Hamid, H. A. Hydrogen sulfide protects the endometrium in a rat model of type 1 diabetes via modulation of PPAR γ /mTOR and Nrf-2/NF- κ b pathways / H. A. Abdel-Hamid, H. Marey, M. F. G. Ibrahim // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2024. – Vol. 130, № 6. – P. 909–920. – doi: 10.1080/13813455.2024.2347239.

35. Polyphenol-mediated redox-active hydrogel with H₂S gaseous-bioelectric coupling for periodontal bone healing in diabetes / X. Fang, J. Wang, C. Ye [et al.] // *Nat. commun.* – 2024. – Vol. 15, № 1. – P. 9071. – doi: 10.1038/s41467-024-53290-6.

36. An injectable and adaptable system for the sustained release of hydrogen sulfide for targeted diabetic wound therapy by improving the microenvironment of inflammation regulation and angiogenesis / H. Zhang, X. Dong, Y. Liu [et al.] // *Acta Biomater.* – 2025. – Vol. 196. – P. 364–379. – doi: 10.1016/j.actbio.2025.02.048.

37. Shensu IV maintains the integrity of the glomerular filtration barrier and exerts renal protective effects by regulating endogenous hydrogen sulfide levels / S. Zhou, L. Zheng, T. Zheng [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1447249. – doi: 10.3389/fphar.2024.1447249.

38. Isohamnetin alleviates renal fibrosis by inducing endogenous hydrogen sulfide and regulating thiol-based redox state in obstructed kidneys / Z. Zhang, H. Zhang, J. Shi [et al.] // *Bio-molecules.* – 2024. – Vol. 14, № 10. – P. 1233. – doi: 10.3390/biom14101233.

39. The functions of hydrogen sulfide on the urogenital system of both males and females: from inception to the present / S. Salehiyeh, A. F. Faiz, M. Manzourolhojeh [et al.] // *Naunyn schmiedebergs arch. pharmacol.* – 2024. – Vol. 397, № 9. – P. 6391–6415. – doi: 10.1007/s00210-024-03086-8.

40. Hydrogen sulfide and ferroptosis inhibition underlies the dietary restriction-induced protection against cyclophosphamide cystitis / Z. Mao, P. Chen, Q. Ji [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1562852. – doi: 10.3389/fphar.2025.1562852.

41. Hydrogen sulfide and its potential as a possible therapeutic agent in male reproduction / Z. Pilsova, A. Pilsova, N. Zelenkova [et al.] // *Front. endocrinol. (Lausanne).* – 2024. – Vol. 15. – P. 1427069. – doi: 10.3389/fendo.2024.1427069.

42. Hydrogen sulfide protects against toxicant acrolein-induced ferroptotic cell death in Sertoli cells / Z. Mao, Q. Ji, P. Chen [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1440147. – doi: 10.3389/fphar.2024.1440147.

43. Mitochondrial sulfide promotes life span and health span through distinct mechanisms in developing versus adult treated *Caenorhabditis elegans* / A. R. Vintila, L. Slade, M. Cooke [et al.] // *PNAS.* – 2023. – Vol. 120, № 32. – P. e2216141120. – doi: 10.1073/pnas.2216141120.

44. H₂S: a universal defense against antibiotics in bacteria / K. Shatalin, E. Shatalina, A. Mironov, E. Nudler // *Science.* – 2011. – Vol. 334, № 6058. – P. 986–990. – doi: 10.1126/science.1209855.

45. Hydrogen sulfide (H₂S) coordinates redox balance, carbon metabolism, and mitochondrial bioenergetics to suppress SARS-CoV-2 infection / R. Agrawal, V. K. Pal [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2025. – Vol. 21, № 5. – P. e1013164. – doi: 10.1371/journal.ppat.1013164.

46. Engineered probiotics enable targeted gut delivery of dual gasotransmitters for inflammatory bowel disease therapy / T. Ma, G. Gan, J. Cheng [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2025. – Vol. 64, № 22. – P. e202502588. – doi: 10.1002/anie.202502588.

47. Emerging roles of hydrogen sulfide in colorectal cancer / Z. L. Jiang, Y. Liu, C. H. Zhang [et al.] // *Chem. biol. interact.* – 2024. – Vol. 403. – P. 111226. – doi: 10.1016/j.cbi.2024.111226.

48. Role of hydrogen sulfide-microRNA crosstalk in health and disease / M. R. Jing, X. Y. Liang, Y. X. Zhang [et al.] // *Nitric oxide.* – 2024. – Vol. 152. – P. 19–30. – doi: 10.1016/j.niox.2024.09.002.

49. H₂S-Prdx4 axis mitigates Golgi stress to bolster tumor-reactive T cell immunotherapeutic response / N. Oberholtzer, P. Chakraborty, M. F. Kassir [et al.] // *Sci. Adv.* – 2024. – Vol. 10, № 46. – P. eadp1152. – doi: 10.1126/sciadv.adp1152.

50. Exploring the impact of hydrogen sulfide on hematologic malignancies: a review / S. Lou, Z. L. Jiang, Y. W. Zhu [et al.] // *Cell. Signal.* – 2024. – Vol. 120. – P. 111236. – doi: 10.1016/j.cellsig.2024.111236.

Поступила 05.09.2025 г.